

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

5060
09647309
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 339773/17064	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR99/00703	International filing date (day/month/year) 26 March 1999 (26.03.99)	Priority date (day/month/year) 27 March 1998 (27.03.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 39/385		
Applicant PIERRE FABRE MEDICAMENT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.

☐

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☒ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☒ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 25 October 1999 (25.10.99)	Date of completion of this report 30 June 2000 (30.06.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/00703

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- ☐ the international application as originally filed.
- ☒ the description, pages 1-13, as originally filed,
 pages _____, filed with the demand,
 pages _____, filed with the letter of _____,
 pages _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims, Nos. 1-21, as originally filed,
 Nos. _____, as amended under Article 19,
 Nos. _____, filed with the demand,
 Nos. _____, filed with the letter of _____,
 Nos. _____, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings, sheets/fig 1/6-6/6, as originally filed,
 sheets/fig _____, filed with the demand,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
 sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

3. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/00703

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☒ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☐ not complied with for the following reasons:

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. _____

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 99/00703

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims		YES
	Claims	1-21	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-21	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	3-21	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

See supplemental sheet

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR99/00703

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

See supplemental sheet

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of:

1. Preamble

(i) The aim (therapeutic) of the "use" according to claims 1 and 2 is "to improve mammal immunity to an antigen or a hapten". This aim, as indicated, appears to include all the known methods of administration.

(ii) The two terms "OmpA" (cf. present application and **D2**: Raully et al., January 1998) and "OspA" (cf. **D1**) designate A-type proteins of the external membrane. The general term "...membrane protein..."

(cf. claims 1 and 2) appears to include a lipoprotein or a lipopeptide, for a person skilled in the art (cf. "OspA lipoprotein" and the "TP-AD2" synthesis lipopeptide in **D1**: Erdile et al. (1997)).

(iii) In **D1**, an "OspA lipoprotein" and the "TP-AD2" synthesis lipopeptide induce an immune response when administered intranasally.

2. **Box I.**

The list of sequences (53 pages) of 28/07/99 does not appear to be part of the application as filed.

3. **Box IV.**

The present application lacks unity of invention, since it is considered that two inventions are being claimed.

- First invention, claims 1-20:

use of an Ompa membrane protein or a fragment of such a protein to enhance immunity to an antigen.

- Second invention, claim 21:

method for renaturation of a protein achieved by

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of:

recombinant means.

4. Box V.2

4.1 **The first invention**, the subject matter of claims 1-20, would appear to be disclosed in document **D2**: Raully et al. (January 1998), cf. international search report. It should be noted that some of the authors of D2 are the applicants of the present application. D2 suggests a vaccine (a pharmaceutical composition), that is to say, it describes using a protein of the K. pneumonia outer membrane for enhancing mammal immunity to an antigen or a hapten. D2 describes the use of the "G1 antigen on rP40", the conjugate which is the essence of the present application.

The subject matter of claims 1, 9 and 10 would also appear to lack novelty, or at least an inventive step, in light of **D1**: Erdile et al (1997), cf. the international search report. D1 describes the use of a protein of the outer membrane of a pathogenic bacterium for improving mammal immunity to an antigen or a hapten.

For this reason, it should also be noted that the subject matter of claims 1-20 would have appeared obvious to a person skilled in the art who was familiar with **D1 and D2**, cf. preamble above.

4.2 **The second invention**: Document **D9**: EP-A-0 433 225, cf. international search report, appears to

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of:

deprive the subject matter of claim 21 of novelty (cf. D9, page 16, lines 32-46, claims 1-4 and, more particularly, page 5, lines 45-56).

4.3 The PCT Contracting States have no uniform criteria for determining whether claims 1 and 2 are industrially applicable. Patentability may also be dependent on the way in which the claims are worded. Therefore, the European Patent Office does not consider the subject matter of use claims relating to the medical use of a compound to be industrially applicable. However, claims relating to a known compound, for a first medical use, can be accepted, as well as claims relating to the use of such a compound for producing a drug with a view to a new medical treatment.

5. The conjugate "G1 on rP40" is the essence of the first invention (cf. examples 3-6). For this reason, the "coupling" according to claim 14 is an essential technical feature of the present invention. This essential feature should be indicated in all of the independent claims.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 22 novembre 1999 (22.11.99)	
Demande internationale no PCT/FR99/00703	Référence du dossier du déposant ou du mandataire 339773/17064
Date du dépôt international (jour/mois/année) 26 mars 1999 (26.03.99)	Date de priorité (jour/mois/année) 27 mars 1998 (27.03.98)
Déposant ANDREONI, Christine etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

25 octobre 1999 (25.10.99)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite

☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé Diana Nissen
no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	no de téléphone: (41-22) 338.83.38

PCT

REQUETE

Le soussigné requiert que la présente demande internationale soit traitée conformément au Traité de coopération en matière de brevets.

Réservé à l'office récepteur

Demande internationale n°

Date du dépôt international

Nom de l'office récepteur et "Demande internationale PCT"

Référence du dossier du déposant ou du mandataire (facultatif)
(12 caractères au maximum) 339773/17064

Cadre n° I TITRE DE L'INVENTION

UTILISATION DE CONJUGUES P40 ACTIFS PAR VOIE NASALE

Cadre n° II DEPOSANT

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

PIERRE FABRE MEDICAMENT
45 Place Abel Gance
92100 BOULOGNE
FRANCE

☐ Cette personne est aussi inventeur.

n° de téléphone

n° de télécopieur

n° de téléimprimeur

Nationalité (nom de l'Etat) :

FR

Domicile (nom de l'Etat) :

FR

Cette personne est déposant pour :

☐

tous les Etats désignés

☒

tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique

☐

les Etats-Unis d'Amérique seulement

☐

les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

Cadre n° III AUTRE(S) DEPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)

ANDREONI Christine
6 Rue des Fusains
38280 VILLETTE D'ANTHON
FRANCE

Cette personne est :

☐ déposant seulement

☒ déposant et inventeur

☐ inventeur seulement
(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)

Nationalité (nom de l'Etat) :

FR

Domicile (nom de l'Etat) :

FR

Cette personne est déposant pour :

☐

tous les Etats désignés

☐

tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique

☒

les Etats-Unis d'Amérique seulement

☐

les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire

☒ D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une feuille annexe.

Cadre n° IV MANDATAIRE OU REPRESENTANT COMMUN; OU ADRESSE POUR LA CORRESPONDANCE

La personne dont l'identité est donnée ci-dessous est/a été désignée pour agir au nom du ou des déposants auprès des autorités internationales compétentes, comme:

☒

mandataire

☐

représentant commun

Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom; pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays.)

MARTIN Jean-Jacques, SCHRIMPF Robert, AHNER Francis
WARCOIN Jacques, TEXIER Christian, LE FORESTIER Eric
CABINET REGIMBEAU
26 Avenue Kléber
75116 PARIS
FRANCE

n° de téléphone

01 45 00 92 02

n° de télécopieur

01 45 00 46 12

n° de téléimprimeur

☐ Adresse pour la correspondance : cocher cette case lorsque aucun mandataire ni représentant commun n'est/n'a été désigné et que l'espace ci-dessus est utilisé pour indiquer une adresse spéciale à laquelle la correspondance doit être envoyée.

Suite du cadre n° III AUTRE(S) DEPOSANT(S) OU (AUTRE(S)) INVENTEUR(S)	
<i>Si aucun des sous-cadres suivants n'est utilisé, cette feuille ne doit pas être incluse dans la requête.</i>	
<p>Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)</p> <p>RAULY Isabelle 9 Bis, Allée Boussac 81710 SAIX FRANCE</p>	<p>Cette personne est :</p> <p><input type="checkbox"/> déposant seulement</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> déposant et inventeur</p> <p><input type="checkbox"/> inventeur seulement <i>(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)</i></p>
Nationalité (nom de l'Etat) : FR	Domicile (nom de l'Etat) : FR
<p>Cette personne est déposant pour : <input type="checkbox"/> tous les Etats désignés <input type="checkbox"/> tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique <input checked="" type="checkbox"/> les Etats-Unis d'Amérique <input type="checkbox"/> les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire</p>	
<p>Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)</p> <p>N'GUYEN Thien 7 Les Petits Hutins Lathoy 74160 SAINT-JULIEN-EN-GENEVOIS FRANCE</p>	<p>Cette personne est :</p> <p><input type="checkbox"/> déposant seulement</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> déposant et inventeur</p> <p><input type="checkbox"/> inventeur seulement <i>(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)</i></p>
Nationalité (nom de l'Etat) : FR	Domicile (nom de l'Etat) : FR
<p>Cette personne est déposant pour : <input type="checkbox"/> tous les Etats désignés <input type="checkbox"/> tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique <input checked="" type="checkbox"/> les Etats-Unis d'Amérique <input type="checkbox"/> les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire</p>	
<p>Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)</p> <p>HAEUW Jean-François Les Jardins de l'Atrium 8 Avenue de Ternier 74160 SAINT-JULIEN-EN-GENEVOIS FRANCE</p>	<p>Cette personne est :</p> <p><input type="checkbox"/> déposant seulement</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> déposant et inventeur</p> <p><input type="checkbox"/> inventeur seulement <i>(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)</i></p>
Nationalité (nom de l'Etat) : FR	Domicile (nom de l'Etat) : FR
<p>Cette personne est déposant pour : <input type="checkbox"/> tous les Etats désignés <input type="checkbox"/> tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique <input checked="" type="checkbox"/> les Etats-Unis d'Amérique <input type="checkbox"/> les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire</p>	
<p>Nom et adresse : (Nom de famille suivi du prénom, pour une personne morale, désignation officielle complète. L'adresse doit comprendre le code postal et le nom du pays. Le pays de l'adresse indiquée dans ce cadre est l'Etat où le déposant a son domicile si aucun domicile n'est indiqué ci-dessous.)</p> <p>BAUSSANT Thierry 35 Rue Jean Jaurès 01200 BELLEGARDE FRANCE</p>	<p>Cette personne est :</p> <p><input type="checkbox"/> déposant seulement</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> déposant et inventeur</p> <p><input type="checkbox"/> inventeur seulement <i>(Si cette case est cochée, ne pas remplir la suite.)</i></p>
Nationalité (nom de l'Etat) : FR	Domicile (nom de l'Etat) : FR
<p>Cette personne est déposant pour : <input type="checkbox"/> tous les Etats désignés <input type="checkbox"/> tous les Etats désignés sauf les Etats-Unis d'Amérique <input checked="" type="checkbox"/> les Etats-Unis d'Amérique <input type="checkbox"/> les Etats indiqués dans le cadre supplémentaire</p>	
<p><input type="checkbox"/> D'autres déposants ou inventeurs sont indiqués sur une autre feuille annexe.</p>	

Cadre n° V DÉSIGNATION D'ÉTATS

Les désignations suivantes sont faites conformément à la règle 4.9.a) (cocher les cases appropriées: une au moins doit l'être)

Brevet régional

- ☐ AP Brevet ARIPO : GH Ghana, GM Gambie, KE Kenya, LS Lesotho, MW Malawi, SD Soudan, SZ Swaziland, UG Ouganda, ZW Zimbabwe et tout autre État qui est un État contractant du Protocole de Harare et du PCT
- ☐ EA Brevet eurasien : AM Arménie, AZ Azerbaïdjan, BY Bélarus, KG Kirghizistan, KZ Kazakhstan, MD République de Moldova, RU Fédération de Russie, TJ Tadjikistan, TM Turkménistan et tout autre État qui est un État contractant de la Convention sur le brevet eurasien et du PCT
- ☒ EP Brevet européen : AT Autriche, BE Belgique, CH et LI Suisse et Liechtenstein, CY Chypre, DE Allemagne, DK Danemark, ES Espagne, FI Finlande, FR France, GB Royaume-Uni, GR Grèce, IE Irlande, IT Italie, LU Luxembourg, MC Monaco, NL Pays-Bas, PT Portugal, SE Suède et tout autre État qui est un État contractant de la Convention sur le brevet européen et du PCT
- ☐ OA Brevet OAPI : BF Burkina Faso, BJ Bénin, CF République centrafricaine, CG Congo, CI Côte d'Ivoire, CM Cameroun, GA Gabon, GN Guinée, GW Guinée-Bissau, ML Mali, MR Mauritanie, NE Niger, SN Sénégal, TD Tchad, TG Togo et tout autre État qui est un État membre de l'OAPI et un État contractant du PCT (si une autre forme de protection ou de traitement est souhaitée, le préciser sur la ligne pointillée)

Brevet national (si une autre forme de protection ou de traitement est souhaitée, le préciser sur la ligne pointillée) :

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> AL Albanie | <input type="checkbox"/> LS Lesotho |
| <input type="checkbox"/> AM Arménie | <input type="checkbox"/> LT Lituanie |
| <input type="checkbox"/> AT Autriche | <input type="checkbox"/> LU Luxembourg |
| <input checked="" type="checkbox"/> AU Australie | <input type="checkbox"/> LV Lettonie |
| <input type="checkbox"/> AZ Azerbaïdjan | <input type="checkbox"/> MD République de Moldova |
| <input type="checkbox"/> BA Bosnie-Herzégovine | <input type="checkbox"/> MG Madagascar |
| <input type="checkbox"/> BB Barbade | <input type="checkbox"/> MK Ex-République yougoslave de Macédoine |
| <input type="checkbox"/> BG Bulgarie | |
| <input checked="" type="checkbox"/> BR Brésil | <input type="checkbox"/> MN Mongolie |
| <input type="checkbox"/> BY Bélarus | <input type="checkbox"/> MW Malawi |
| <input checked="" type="checkbox"/> CA Canada | <input checked="" type="checkbox"/> MX Mexique |
| <input type="checkbox"/> CH et LI Suisse et Liechtenstein | <input type="checkbox"/> NO Norvège |
| <input checked="" type="checkbox"/> CN Chine | <input type="checkbox"/> NZ Nouvelle-Zélande |
| <input type="checkbox"/> CU Cuba | <input type="checkbox"/> PL Pologne |
| <input type="checkbox"/> CZ République tchèque | <input type="checkbox"/> PT Portugal |
| <input type="checkbox"/> DE Allemagne | <input type="checkbox"/> RO Roumanie |
| <input type="checkbox"/> DK Danemark | <input type="checkbox"/> RU Fédération de Russie |
| <input type="checkbox"/> EE Estonie | <input type="checkbox"/> SD Soudan |
| <input type="checkbox"/> ES Espagne | <input type="checkbox"/> SE Suède |
| <input type="checkbox"/> FI Finlande | <input type="checkbox"/> SG Singapour |
| <input type="checkbox"/> GB Royaume-Uni | <input type="checkbox"/> SI Slovénie |
| <input type="checkbox"/> GD Grenade | <input type="checkbox"/> SK Slovaquie |
| <input type="checkbox"/> GE Géorgie | <input type="checkbox"/> SL Sierra Leone |
| <input type="checkbox"/> GH Ghana | <input type="checkbox"/> TJ Tadjikistan |
| <input type="checkbox"/> GM Gambie | <input type="checkbox"/> TM Turkménistan |
| <input type="checkbox"/> HR Croatie | <input type="checkbox"/> TR Turquie |
| <input type="checkbox"/> HU Hongrie | <input type="checkbox"/> TT Trinité-et-Tobago |
| <input type="checkbox"/> ID Indonésie | <input type="checkbox"/> UA Ukraine |
| <input type="checkbox"/> IL Israël | <input type="checkbox"/> UG Ouganda |
| <input type="checkbox"/> IN Inde | <input checked="" type="checkbox"/> US États-Unis d'Amérique |
| <input type="checkbox"/> IS Islande | |
| <input checked="" type="checkbox"/> JP Japon | <input type="checkbox"/> UZ Ouzbékistan |
| <input type="checkbox"/> KE Kenya | <input type="checkbox"/> VN Viet Nam |
| <input type="checkbox"/> KG Kirghizistan | <input type="checkbox"/> YU Yougoslavie |
| <input type="checkbox"/> KP République populaire démocratique de Corée | <input type="checkbox"/> ZW Zimbabwe |
| <input type="checkbox"/> KR République de Corée | |
| <input type="checkbox"/> KZ Kazakhstan | |
| <input type="checkbox"/> LC Sainte-Lucie | |
| <input type="checkbox"/> LK Sri Lanka | |
| <input type="checkbox"/> LR Libéria | |

Cases réservées pour la désignation (aux fins d'un brevet national) d'États qui sont devenus parties au PCT après la publication de la présente feuille :

- ☐ AE Emirats Arabes Unis
- ☐ ZA Afrique du Sud

Déclaration concernant les désignations de précaution : outre les désignations faites ci-dessus, le déposant fait aussi conformément à la règle 4.9.b) toutes les désignations qui seraient autorisées en vertu du PCT, à l'exception de toute désignation indiquée dans le cadre supplémentaire comme étant exclue de la portée de cette déclaration. Le déposant déclare que ces désignations additionnelles sont faites sous réserve de confirmation et que toute désignation qui n'est pas confirmée avant l'expiration d'un délai de 15 mois à compter de la date de priorité doit être considérée comme retirée par le déposant à l'expiration de ce délai. (Pour confirmer une désignation, il faut déposer une déclaration contenant la désignation en question et payer les taxes de désignation et de confirmation. La confirmation doit parvenir à l'office récepteur dans le délai de 15 mois.)

Cadre n° VI REVENDEICATION DE PRIORITE		<input type="checkbox"/> D'autres revendications de priorité sont indiquées dans le cadre supplémentaire.		
Date de dépôt de la demande antérieure (jour/mois/année)	Numéro de la demande antérieure	Lorsque la demande antérieure est une :		
		demande nationale : pays	demande régionale :* office régional	demande internationale : office récepteur
(1) 27 MARS 1998 (27/03/98)	98 03814	FRANCE		
(2)				
(3)				

☐ L'office récepteur est prié de préparer et de transmettre au Bureau international une copie certifiée conforme de la ou des demandes antérieures (seulement si la demande antérieure a été déposée auprès de l'office qui, aux fins de la présente demande internationale, est l'office récepteur) indiquées ci-dessus au(x) point(s) : _____

* Si la demande antérieure est une demande ARIPO, il est obligatoire d'indiquer dans le cadre supplémentaire au moins un pays partie à la Convention de Paris pour la protection de la propriété industrielle pour lequel cette demande antérieure a été déposée (règle 4.10.b)iii). Voir le cadre supplémentaire.

Cadre n° VII ADMINISTRATION CHARGÉE DE LA RECHERCHE INTERNATIONALE			
Choix de l'administration chargée de la recherche internationale (ISA) (si plusieurs administrations chargées de la recherche internationale sont compétentes pour procéder à la recherche internationale, indiquer l'administration choisie; le code à deux lettres peut être utilisé) : ISA / EP	Demande d'utilisation des résultats d'une recherche antérieure; mention de cette recherche (si une recherche antérieure a été effectuée par l'administration chargée de la recherche internationale ou demandée à cette dernière) : Date (jour/mois/année) Numéro Pays (ou office régional) 22 DECEMBRE 1998 FA 557224 OEB		

Cadre n° VIII BORDEREAU; LANGUE DE DEPOT	
La présente demande internationale contient le nombre de feuilles suivant : requête : 4 description (sauf partie réservée au listage des séquences) : 13 revendications : 3 abrégé : 1 dessins : 6 partie de la description réservée au listage des séquences : 24 Nombre total de feuilles : 51	Le ou les éléments cochés ci-après sont joints à la présente demande internationale : 1. <input type="checkbox"/> feuille de calcul des taxes 2. <input type="checkbox"/> pouvoir distinct signé <u>à suivre (2)</u> 3. <input type="checkbox"/> copie du pouvoir général; numéro de référence, le cas échéant : 4. <input type="checkbox"/> explication de l'absence d'une signature 5. <input checked="" type="checkbox"/> document(s) de priorité indiqué(s) dans le cadre n° VI au(x) point(s) : 6. <input type="checkbox"/> traduction de la demande internationale en (langue) : 7. <input type="checkbox"/> indications séparées concernant des micro-organismes ou autre matériel biologique déposés 8. <input checked="" type="checkbox"/> listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés sous forme déchiffrable par ordinateur 1 disquette 9. <input checked="" type="checkbox"/> autres éléments (préciser) <u>Copie du Rapport de Recherche</u>
Figure des dessins qui doit accompagner l'abrégé :	Langue de dépôt de la demande internationale : Français

Cadre n° IX SIGNATURE DU DEPOSANT OU DU MANDATAIRE	
A côté de chaque signature, indiquer le nom du signataire et, si cela n'apparaît pas clairement à la lecture de la requête, à quel titre l'intéressé signe. <div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <div style="text-align: center;"> WARCIN Jacques </div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; text-align: center;"> CABINET RECHERBEAU CONSEILS EN PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE 26, Avenue Kléber 75116 PARIS FRANCE </div> </div>	

Réservé à l'office récepteur	
1. Date effective de réception des pièces supposées constituer la demande internationale : 3. Date effective de réception, rectifiée en raison de la réception ultérieure, mais dans les délais, de documents ou de dessins complétant ce qui est supposé constituer la demande internationale : 4. Date de réception, dans les délais, des corrections demandées selon l'article 11.2) du PCT :	2. Dessins : <input type="checkbox"/> reçus : <input type="checkbox"/> non reçus :
5. Administration chargée de la recherche internationale (si plusieurs sont compétentes) : ISA /	6. <input type="checkbox"/> Transmission de la copie de recherche différée jusqu'au paiement de la taxe de recherche.

Date de réception de l'exemplaire original par le Bureau international :	Réservé au Bureau international
--	---------------------------------

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

AVIS INFORMANT LE DEPOSANT DE LA COMMUNICATION DE LA DEMANDE INTERNATIONALE AUX OFFICES DESIGNES

(règle 47.1.c), première phrase, du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

MARTIN, Jean-Jacques
Cabinet Regimbeau
26, avenue Kléber
F-75116 Paris
FRANCE

ARRIVE LE

15 OCT. 1999

**CABINET
REGIMBEAU**

Date d'expédition (jour/mois/année) 07 octobre 1999 (07.10.99)		AVIS IMPORTANT	
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 339773/17064			
Demand internationale no PCT/FR99/00703	Date du dépôt international (jour/mois/année) 26 mars 1999 (26.03.99)	Date de priorité (jour/mois/année) 27 mars 1998 (27.03.98)	
Déposant PIERRE FABRE MEDICAMENT etc			

1. Il est notifié par la présente qu'à la date indiquée ci-dessus comme date d'expédition de cet avis, le Bureau international a communiqué, comme le prévoit l'article 20, la demande internationale aux offices désignés suivants:

AU,CN,EP,JP,US

Conformément à la règle 47.1.c), troisième phrase, ces offices acceptent le présent avis comme preuve déterminante du fait que la communication de la demande internationale a bien eu lieu à la date d'expédition indiquée plus haut, et le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale à l'office ou aux offices désignés.

2. Les offices désignés suivants ont renoncé à l'exigence selon laquelle cette communication doit être effectuée à cette date:

BR,CA,MX

La communication sera effectuée seulement sur demande de ces offices. De plus, le déposant n'est pas tenu de remettre de copie de la demande internationale aux offices en question (règle 49.1)a-bis)).

3. Le présent avis est accompagné d'une copie de la demande internationale publiée par le Bureau international le 07 octobre 1999 (07.10.99) sous le numéro WO 99/49892

RAPPEL CONCERNANT LE CHAPITRE II (article 31.2)a) et règle 54.2)

Si le déposant souhaite reporter l'ouverture de la phase nationale jusqu'à 30 mois (ou plus pour ce qui concerne certains offices) à compter de la date de priorité, la demande d'examen préliminaire international doit être présentée à l'administration compétente chargée de l'examen préliminaire international avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité.

Il appartient exclusivement au déposant de veiller au respect du délai de 19 mois.

Il est à noter que seul un déposant qui est ressortissant d'un Etat contractant du PCT lié par le chapitre II ou qui y a son domicile peut présenter une demande d'examen préliminaire international.

RAPPEL CONCERNANT L'OUVERTURE DE LA PHASE NATIONALE (article 22 ou 39.1))

Si le déposant souhaite que la demande internationale procède en phase nationale, il doit, dans le délai de 20 mois ou de 30 mois, ou plus pour ce qui concerne certains offices, accomplir les actes mentionnés dans ces dispositions auprès de chaque office désigné ou élu.

Pour d'autres informations importantes concernant les délais et les actes à accomplir pour l'ouverture de la phase nationale, voir l'annexe du formulaire PCT/IB/301 (Notification de la réception de l'exemplaire original) et le volume II du Guide du déposant du PCT.

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé J. Zahra no de téléphone (41-22) 338.83.38
---	---

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

MARTIN, Jean-Jacques
Cabinet Regimbeau
26, avenue Kléber
F-75116 Paris
FRANCE

[stamp]

Date of mailing (day/month/year) 07 October 1999 (07.10.99)		IMPORTANT NOTICE	
Applicant's or agent's file reference 339773/17064			
International application No. PCT/FR99/00703	International filing date (day/month/year) 26 March 1999 (26.03.99)	Priority date (day/month/year) 27 March 1998 (27.03.98)	
Applicant PIERRE FABRE MEDICAMENT etc			

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this Notice:
AU,CN,EP,JP,US
In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, each designated Office will accept the present Notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).
2. The following designated Offices have waived their requirement whereby this communication must take place by that date:
BR,CA,MX
Communication will take place only when requested by these Offices. Moreover, the applicant is not required to furnish a copy of the international application to the Offices in question (Rule 49.1(a-bis)).
3. Enclosed with this Notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on

07 October 1999 (07.10.99)

(date) under No. WO/ 99/49892

REMINDER REGARDING CHAPTER 11 (Article 31.2)(a) and Rule 54.2)

If the applicant wishes to postpone entry into the national phase until 30 months (or later in some Offices) from the priority date, a **demand for international preliminary examination** must be filed with the competent International Preliminary Examining Authority before the expiration of 19 months from the priority date.

It is the applicant's sole responsibility to monitor the 19-month time limit.

Note that only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination.

REMINDER REGARDING ENTRY INTO THE NATIONAL PHASE (Article 22 or 39(1))

If the applicant wishes to proceed with the international application in the **national phase**, he must, within 20 months or 30 months, or later in some Offices, perform the acts referred to therein before each designated or elected Office.

For further important information on the time limits and acts to be performed for entering the national phase, see the Annex to Form PCT/IB/301 (Notification of Receipt of Record Copy) and Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes. 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Authorized officer: J. Zahra Telephone No. (41-22)338.83.38
---	---

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION DE LA RECEPTION DE
L'EXEMPLAIRE ORIGINAL

(règle 24.2.a) du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

MARTIN, Jean-Jacques
Cabinet Regimbeau
26, avenue Kléber
F-75116 Paris
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 23 avril 1999 (23.04.99)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 339773/17064	Demande internationale no PCT/FR99/00703

Il est notifié au déposant que le Bureau international a reçu l'exemplaire original de la demande internationale précisée ci-après.

Nom(s) du ou des déposants et de l'Etat ou des Etats pour lesquels ils sont déposants:

PIERRE FABRE MEDICAMENT (pour tous les Etats désignés sauf US)
ANDREONI, Christine etc. (pour US seulement)

Date du dépôt international : 26 mars 1999 (26.03.99)

Date(s) de priorité revendiquée(s) : 27 mars 1998 (27.03.98)

Date de réception de l'exemplaire original
par le Bureau international : 13 avril 1999 (13.04.99)

Liste des offices désignés :

EP : AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE
National : AU, BR, CA, CN, JP, MX, US

ATTENTION

Le déposant doit soigneusement vérifier les indications figurant dans la présente notification. En cas de divergence entre ces indications et celles que contient la demande internationale, il doit aviser immédiatement le Bureau international.

En outre, l'attention du déposant est appelée sur les renseignements donnés dans l'annexe en ce qui concerne

- ☒ les délais dans lesquels doit être abordée la phase nationale
- ☒ la confirmation des désignations faites par mesure de précaution
- ☐ les exigences relatives aux documents de priorité.

Une copie de la présente notification est envoyée à l'office récepteur et à l'administration chargée de la recherche internationale.

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse	Fonctionnaire autorisé Yolaine CUSSAC
n° de télécopieur (41-22) 740.14.35	n° de téléphone (41-22) 338.83.38

**RENSEIGNEMENTS CONCERNANT LES DELAIS DANS LESQUELS DOIT ETRE ABORDEE
LA PHASE NATIONALE**

Il est rappelé au déposant qu'il doit aborder la "phase nationale" auprès de chacun des offices désignés indiqués sur la notification de la réception de l'exemplaire original (formulaire PCT/IB/301) en payant les taxes nationales et en remettant les traductions, telles qu'elles sont prescrites par les législations nationales.

Le délai d'accomplissement de ces actes de procédure est de **20 MOIS** à compter de la date de priorité ou, pour les Etats désignés qui ont été élus par le déposant dans une demande d'examen préliminaire international ou dans une élection ultérieure, de **30 MOIS** à compter de la date de priorité, à condition que cette élection ait été effectuée avant l'expiration du 19^e mois à compter de la date de priorité. Certains offices désignés (ou élus) ont fixé des délais qui expirent au-delà de 20 ou 30 mois à compter de la date de priorité. D'autres offices accordent une prolongation des délais ou un délai de grâce, dans certains cas moyennant le paiement d'une taxe supplémentaire.

En plus de ces actes de procédure, le déposant devra dans certains cas satisfaire à d'autres exigences particulières applicables dans certains offices. Il appartient au déposant de veiller à remplir en temps voulu les conditions requises pour l'ouverture de la phase nationale. La majorité des offices désignés n'envoient pas de rappel à l'approche de la date limite pour aborder la phase nationale.

Des informations détaillées concernant les actes de procédure à accomplir pour aborder la phase nationale auprès de chaque office désigné, les délais applicables et la possibilité d'obtenir une prolongation des délais ou un délai de grâce et toutes autres conditions applicables figurent dans le volume II du Guide du déposant du PCT. Les exigences concernant le dépôt d'une demande d'examen préliminaire international sont exposées dans le chapitre IX du volume I du Guide du déposant du PCT.

GR et ES sont devenues liées par le chapitre II du PCT le 7 septembre 1996 et le 6 septembre 1997, respectivement, et peuvent donc être élues dans une demande d'examen préliminaire international ou dans une élection ultérieure présentée le 7 septembre 1996 (ou à une date postérieure) ou le 6 septembre 1997 (ou à une date postérieure), respectivement, quelle que soit la date de dépôt de la demande internationale (voir le second paragraphe, ci-dessus).

Veuillez noter que seul un déposant qui est ressortissant d'un Etat contractant du PCT lié par le chapitre II ou qui y a son domicile peut présenter une demande d'examen préliminaire international.

CONFIRMATION DES DESIGNATIONS FAITES PAR MESURE DE PRECAUTION

Seules les désignations expresses faites dans la requête conformément à la règle 4.9.a) figurent dans la présente notification. Il est important de vérifier si ces désignations ont été faites correctement. Des erreurs dans les désignations peuvent être corrigées lorsque des désignations ont été faites par mesure de précaution en vertu de la règle 4.9.b). Toute désignation ainsi faite peut être confirmée conformément aux dispositions de la règle 4.9.c) avant l'expiration d'un délai de 15 mois à compter de la date de priorité. En l'absence de confirmation, une désignation faite par mesure de précaution sera considérée comme retirée par le déposant. Il ne sera adressé aucun rappel ni invitation. Pour confirmer une désignation, il faut déposer une déclaration précisant l'Etat désigné concerné (avec l'indication de la forme de protection ou de traitement souhaitée) et payer les taxes de désignation et de confirmation. La confirmation doit parvenir à l'office récepteur dans le délai de 15 mois.

EXIGENCES RELATIVES AUX DOCUMENTS DE PRIORITE

Pour les déposants qui n'ont pas encore satisfait aux exigences relatives aux documents de priorité, il est rappelé ce qui suit.

Lorsque la priorité d'une demande nationale, régionale ou internationale antérieure est revendiquée, le déposant doit présenter une copie de cette demande antérieure, certifiée conforme par l'administration auprès de laquelle elle a été déposée ("document de priorité"), à l'office récepteur (qui la transmettra au Bureau international) ou directement au Bureau international, avant l'expiration d'un délai de 16 mois à compter de la date de priorité, étant entendu que tout document de priorité peut être présenté au Bureau international avant la date de publication de la demande internationale, auquel cas ce document sera réputé avoir été reçu par le Bureau international le dernier jour du délai de 16 mois (règle 17.1.a)).

Lorsque le document de priorité est délivré par l'office récepteur, le déposant peut, au lieu de présenter ce document, demander à l'office récepteur de le préparer et de le transmettre au Bureau international. La requête à cet effet doit être formulée avant l'expiration du délai de 16 mois et peut être soumise au paiement d'une taxe (règle 17.1.b)).

Si le document de priorité en question n'est pas fourni au Bureau international, ou si la demande adressée à l'office récepteur de préparer et de transmettre le document de priorité n'a pas été faite (et la taxe correspondante acquittée, le cas échéant) avant l'expiration du délai applicable mentionné aux paragraphes précédents, tout Etat désigné peut ne pas tenir compte de la revendication de priorité; toutefois, aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.

Lorsque plusieurs priorités sont revendiquées, la date de priorité à prendre en considération aux fins du calcul du délai de 16 mois est la date du dépôt de la demande la plus ancienne dont la priorité est revendiquée.

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION RELATIVE
A LA PRESENTATION OU A LA TRANSMISSION
DU DOCUMENT DE PRIORITE

(instruction administrative 411 du PCT)

Expéditeur : le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

MARTIN, Jean-Jacques
Cabinet Regimbeau
26, avenue Kléber
F-75116 Paris
FRANCE

Date d'expédition (jour/mois/année) 23 avril 1999 (23.04.99)	NOTIFICATION IMPORTANTE
Référence du dossier du déposant ou du mandataire 339773/17064	
Demande internationale no PCT/FR99/00703	Date du dépôt international (jour/mois/année) 26 mars 1999 (26.03.99)
Date de publication internationale (jour/mois/année) Pas encore publiée	Date de priorité (jour/mois/année) 27 mars 1998 (27.03.98)
Déposant PIERRE FABRE MEDICAMENT etc	

1. La date de réception (sauf lorsque les lettres "NR" figurent dans la colonne de droite) par le Bureau international du ou des documents de priorité correspondant à la ou aux demandes énumérées ci-après est notifiée au déposant. Sauf indication contraire consistant en un astérisque figurant à côté d'une date de réception, ou les lettres "NR", dans la colonne de droite, le document de priorité en question a été présenté ou transmis au Bureau international d'une manière conforme à la règle 17.1.a) ou b).
2. Ce formulaire met à jour et remplace toute notification relative à la présentation ou à la transmission du document de priorité qui a été envoyée précédemment.
3. Un astérisque(*) figurant à côté d'une date de réception dans la colonne de droite signale un document de priorité présenté ou transmis au Bureau international mais de manière non conforme à la règle 17.1.a) ou b). Dans ce cas, l'attention du déposant est appelée sur la règle 17.1.c) qui stipule qu'aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.
4. Les lettres "NR" figurant dans la colonne de droite signalent un document de priorité que le Bureau international n'a pas reçu ou que le déposant n'a pas demandé à l'office récepteur de préparer et de transmettre au Bureau international, conformément à la règle 17.1.a) ou b), respectivement. Dans ce cas, l'attention du déposant est appelée sur la règle 17.1.c) qui stipule qu'aucun office désigné ne peut décider de ne pas tenir compte de la revendication de priorité avant d'avoir donné au déposant la possibilité de remettre le document de priorité dans un délai raisonnable en l'espèce.

<u>Date de priorité</u>	<u>Demande de priorité n°</u>	<u>Pays, office régional ou office récepteur selon le PCT</u>	<u>Date de réception du document de priorité</u>
27 mars 1998 (27.03.98)	98/03814	FR	13 avri 1999 (13.04.99)

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé: Yolaine CUSSAC no de téléphone (41-22) 338.83.38
---	--

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

REC'D 05 JUL 2000

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

87

Référence du dossier du déposant ou du mandataire 339773/17064	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR99/00703	Date du dépôt international (jour/mois/année) 26/03/1999	Date de priorité (jour/mois/année) 27/03/1998
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K39/385		
Déposant PIERRE FABRE MEDICAMENT et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.



2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.

☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☒ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 25/10/1999	Date d'achèvement du présent rapport 30.06.2000
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Cuendet, P N° de téléphone +49 89 2399 8690 

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/00703

1. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.*) :

Description, pages:

1-13 version initiale

Revendications, N°:

1-21 version initiale

Dessins, feuilles:

1/6-6/6 version initiale

2. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

3. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

4. Observations complémentaires, le cas échéant :

IV. Absence d'unité de l'invention

1. En réponse à l'invitation à limiter les revendications ou à payer des taxes additionnelles, le déposant a
- ☐ limité les revendications.
 - ☒ payé des taxes additionnelles.
 - ☐ payé des taxes additionnelles sous réserve.

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/00703

- ☐ ni limité les revendications ni payé des taxes additionnelles.
2. ☐ L'administration chargée de l'examen préliminaire international estime qu'il n'est pas satisfait à l'exigence d'unité d'invention et décide, conformément à la règle 68.1, de ne pas inviter le déposant à limiter les revendications ou à payer des taxes additionnelles.
3. L'administration chargée de l'examen préliminaire international estime que, aux termes des règles 13.1, 13.2 et 13.3,
- ☐ il est satisfait à l'exigence d'unité de l'invention.
- ☐ il n'est pas satisfait à l'exigence d'unité de l'invention, et ce pour les raisons suivantes :
4. En conséquence, les parties suivantes de la demande internationale ont fait l'objet d'un examen préliminaire international lors de la formulation du présent rapport :
- ☒ toutes les parties de la demande.
- ☐ les parties relatives aux revendications n°s .

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications
	Non : Revendications 1-21
Activité inventive	Oui : Revendications
	Non : Revendications 1-21
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 3-21
	Non : Revendications

2. Citations et explications

voir feuille séparée

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :

voir feuille séparée

1). Préambule

(i) Le but (thérapeutique) de "l'utilisation" selon les revendications 1 et 2 est "d'améliorer l'immunité d'un mammifère vis-à-vis d'un antigène ou d'un haptène". Ce but, tel qu'indiqué, semblerait englober toutes les voies d'administration connues.

(ii) Les deux termes "OmpA" (cf. présente demande et **D2**: Raully et al., janvier 1998) et "OspA" (cf. D1) désignent les protéines de la membrane externe de type A. Le terme de portée générale "...protéine de membrane..." (cf. revendications 1 et 2) semblerait, pour l'homme du métier, englober une lipoprotéine ou un lipopeptide; cf. "OspA lipoprotéine" ainsi que le lipopeptide de synthèse "TP-AD2", dans **D1**: Erdile et al. (1997).

(iii) Dans D1 c'est une "OspA lipoprotéine" et le lipopeptide de synthèse "TP-AD2" qui induisent une réponse immunitaire par voie intranasale.

2). **Point I.**

La liste des séquences (53 pages) du 28.07.99 ne semble pas faire partie de la demande telle que déposée.

3). **Point IV.**

La présente demande comporte un manque d'unité; il est considéré que deux inventions sont revendiquées dans la présente demande.

- Première invention, revendications 1-20:

utilisation d'une protéine de membrane OmpA/d'un fragment d'une telle protéine pour améliorer l'immunité vis à vis d'un antigène.

- Deuxième invention, revendication 21:

procédé de rénaturation d'une protéine obtenue par voie recombinante.

4). **Point V.2.**

4.1. **La première invention**, objet des revendications 1-20 semblerait avoir été divulguée dans le document **D2**: Raully et al. (janvier 1998), cf. Rapport de recherche internationale; notons que certains des auteurs de D2 sont les déposants de la présente demande. D2 suggère un vaccin (une composition pharmaceutique), c'est-à-dire décrit l'utilisation d'une protéine de la membrane externe de *K. pneumoniae* pour améliorer l'immunité d'un mammifère vis-à-vis d'un antigène ou d'un haptène; D2 décrit l'utilisation de "l'antigène G1' sur rP40",

le conjugué qui est au coeur de la présente demande.

L'objet des revendications 1, 9 et 10 semblerait également manquer de nouveauté, ou du moins d'activité inventive au vu de **D1**: Erdile et al. (1997); cf. Rapport de recherche internationale. D1 décrit l'utilisation d'une protéine de la membrane externe d'une bactérie pathogène pour améliorer l'immunité d'un mammifère vis-à-vis d'un antigène ou d'un haptène.

Au vu de ce qui précède, notons également que l'objet des revendications 1-20 aurait semblé évident à l'Homme du métier connaissant **D1 et D2**, cf. Préambule ci-dessus.

4.2. Deuxième invention: le document **D9**: EP-A-0 433 225, cf. Rapport de recherche internationale, semblerait détruire la nouveauté de l'objet de la revendication 21; cf. D9, p.16, lignes 32-46, revendications 1-4 et, plus particulièrement, p.5, lignes 45-56.

4.3. Il n'existe pas de critère unifié dans les Etats parties au PCT pour déterminer si les revendications 1 et 2 sont susceptibles d'application industrielle. La brevetabilité peut aussi dépendre de la manière dont les revendications ont été formulées. Ainsi, l'Office européen des brevets ne considère pas comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins médicales. Par contre, peuvent être acceptées des revendications relatives à un composé connu, pour une première utilisation à des fins médicales ainsi que des revendications relatives à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement médical.

5). Point VIII.

C'est le conjugué "G1" sur rP40" qui est au coeur de la première invention (cf. Exemples 3-6). De ce fait le "couplage" selon la revendication 14 est un élément technique essentiel de la présente invention; cet élément essentiel devrait être indiqué dans toutes les revendications indépendantes.

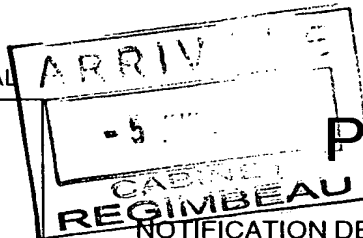
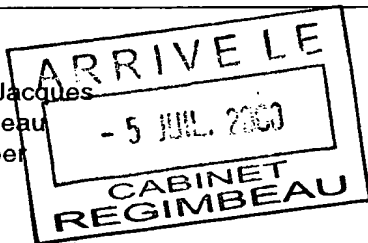
TRAITE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

MIP

Expéditeur: L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
L'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

Destinataire:

MARTIN, Jean-Jacques
Cabinet Regimbeau
26, avenue Kléber
F-75116 Paris
FRANCE



PCT

NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU
RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE
INTERNATIONAL
(règle 71.1 du PCT)

Date d'expédition
(jour/mois/année) 30.06.2000

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
339773/17064

NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale No.
PCT/FR99/00703

Date du dépôt international (jour/mois/année)
26/03/1999

Date de priorité (jour/mois/année)
27/03/1998

Déposant
PIERRE FABRE MEDICAMENT et al.

1. Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces annexes.
2. Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.
3. Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.

4. RAPPEL

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301).

Lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international



Office européen des brevets
D-80298 Munich
Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Fonctionnaire autorisé

Danti, B

Tél. +49 89 2399-8161



TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)



Référence du dossier du déposant ou du mandataire 339773/17064	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR99/00703	Date du dépôt international (jour/mois/année) 26/03/1999	Date de priorité (jour/mois/année) 27/03/1998
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K39/385		
Déposant PIERRE FABRE MEDICAMENT et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☒ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 25/10/1999	Date d'achèvement du présent rapport 30.06.2000
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 -0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Cuendet, P N° de téléphone +49 89 2399 8690 

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/00703

I. Base du rapport

1. Ce rapport a été rédigé sur la base des éléments ci-après (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées, dans le présent rapport, comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications.*) :

Description, pages:

1-13 version initiale

Revendications, N°:

1-21 version initiale

Dessins, feuilles:

1/6-6/6 version initiale

2. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n°s :
- ☐ des dessins, feuilles :

3. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

4. Observations complémentaires, le cas échéant :

IV. Absence d'unité de l'invention

1. En réponse à l'invitation à limiter les revendications ou à payer des taxes additionnelles, le déposant a

- ☐ limité les revendications.
- ☒ payé des taxes additionnelles.
- ☐ payé des taxes additionnelles sous réserve.

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR99/00703

- ☐ ni limité les revendications ni payé des taxes additionnelles.
2. ☐ L'administration chargée de l'examen préliminaire international estime qu'il n'est pas satisfait à l'exigence d'unité d'invention et décide, conformément à la règle 68.1, de ne pas inviter le déposant à limiter les revendications ou à payer des taxes additionnelles.
3. L'administration chargée de l'examen préliminaire international estime que, aux termes des règles 13.1, 13.2 et 13.3,
- ☐ il est satisfait à l'exigence d'unité de l'invention.
- ☐ il n'est pas satisfait à l'exigence d'unité de l'invention, et ce pour les raisons suivantes :
4. En conséquence, les parties suivantes de la demande internationale ont fait l'objet d'un examen préliminaire international lors de la formulation du présent rapport :
- ☒ toutes les parties de la demande.
- ☐ les parties relatives aux revendications n°s .

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications
	Non : Revendications 1-21
Activité inventive	Oui : Revendications
	Non : Revendications 1-21
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 3-21
	Non : Revendications

2. Citations et explications

voir feuille séparée

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :

voir feuille séparée

1). Préambule

(i) Le but (thérapeutique) de "l'utilisation" selon les revendications 1 et 2 est "d'améliorer l'immunité d'un mammifère vis-à-vis d'un antigène ou d'un haptène". Ce but, tel qu'indiqué, semblerait englober toutes les voies d'administration connues.

(ii) Les deux termes "OmpA" (cf. présente demande et D2: Raully et al., janvier 1998) et "OspA" (cf. D1) désignent les protéines de la membrane externe de type A. Le terme de portée générale "...protéine de membrane..." (cf. revendications 1 et 2) semblerait, pour l'homme du métier, englober une lipoprotéine ou un lipopeptide; cf. "OspA lipoprotéine" ainsi que le lipopeptide de synthèse "TP-AD2", dans D1: Erdile et al. (1997).

(iii) Dans D1 c'est une "OspA lipoprotéine" et le lipopeptide de synthèse "TP-AD2" qui induisent une réponse immunitaire par voie intranasale.

2). Point I.

La liste des séquences (53 pages) du 28.07.99 ne semble pas faire partie de la demande telle que déposée.

3). Point IV.

La présente demande comporte un manque d'unité; il est considéré que deux inventions sont revendiquées dans la présente demande.

- Première invention, revendications 1-20:

utilisation d'une protéine de membrane Ompa/d'un fragment d'une telle protéine pour améliorer l'immunité vis à vis d'un antigène.

- Deuxième invention, revendication 21:

procédé de rénaturation d'une protéine obtenue par voie recombinante.

4). Point V.2.

4.1. La première invention, objet des revendications 1-20 semblerait avoir été divulguée dans le document D2: Raully et al. (janvier 1998), cf. Rapport de recherche internationale; notons que certains des auteurs de D2 sont les déposants de la présente demande. D2 suggère un vaccin (une composition pharmaceutique), c'est-à-dire décrit l'utilisation d'une protéine de la membrane externe de *K. pneumoniae* pour améliorer l'immunité d'un mammifère vis-à-vis d'un antigène ou d'un haptène; D2 décrit l'utilisation de "l'antigène G1' sur rP40",

le conjugué qui est au coeur de la présente demande.

L'objet des revendications 1, 9 et 10 semblerait également manquer de nouveauté, ou du moins d'activité inventive au vu de **D1**: Erdile et al. (1997); cf. Rapport de recherche internationale. D1 décrit l'utilisation d'une protéine de la membrane externe d'une bactérie pathogène pour améliorer l'immunité d'un mammifère vis-à-vis d'un antigène ou d'un haptène.

Au vu de ce qui précède, notons également que l'objet des revendications 1-20 aurait semblé évident à l'Homme du métier connaissant **D1 et D2**, cf. Préambule ci-dessus.

4.2. Deuxième invention: le document **D9**: EP-A-0 433 225, cf. Rapport de recherche internationale, semblerait détruire la nouveauté de l'objet de la revendication 21; cf. D9, p.16, lignes 32-46, revendications 1-4 et, plus particulièrement, p.5, lignes 45-56.

4.3. Il n'existe pas de critère unifié dans les Etats parties au PCT pour déterminer si les revendications 1 et 2 sont susceptibles d'application industrielle. La brevetabilité peut aussi dépendre de la manière dont les revendications ont été formulées. Ainsi, l'Office européen des brevets ne considère pas comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins médicales. Par contre, peuvent être acceptées des revendications relatives à un composé connu, pour une première utilisation à des fins médicales ainsi que des revendications relatives à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement médical.

5). Point VIII.

C'est le conjugué "G1' sur rP40" qui est au coeur de la première invention (cf. Exemples 3-6). De ce fait le "couplage" selon la revendication 14 est un élément technique essentiel de la présente invention; cet élément essentiel devrait être indiqué dans toutes les revendications indépendantes.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

MARTIN, Jean-Jaques
Cabinet-Regimbeau
26, avenue Kléber
F-75116 Paris
FRANCE

[stamp]

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing (day/month/year)
30.06.2000

Applicant's or agent's file reference
339773/17064

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/FR99/00703

International filing date (day/month/year)
26/03/1999

Priority date (day/month/year)
27/03/1998

Applicant
PIERRE FABRE MEDICAMENT et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office
D-80298 Munich
Tel. (+ 49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d
Fax: (+ 49-89) 2399-4465

Authorized officer:

Danti, B

Telephone No. +49 89 2399-8161



PATENT COOPERATION TREATY



PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or Agent's file reference 339773/17064	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR99/00703	International filing date (day/month/year) 26/03/1999	Priority date (day/month/year) 27/03/1998
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K39/385		
Applicant PIERRE FABRE MEDICAMENT et al.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of 5 sheets including this title page.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Instruction 607 of Administrative Instructions of the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input checked="" type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement according to Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 25/10/1999	Date of completion of this report 30.06.2000
Name and mailing address of the IPEA/  European Patent Office D-80298 Munich Tel. (+ 49-89) 2399-0, Tx: 523656 epmu d Fax: (+ 49-89) 2399-4465	Authorized officer: Cuendet, P Telephone No. +49 89 2399 8690 

I. Basis of the report

1. This report has been drawn up on the basis of the following elements *(the replacement sheets received by the receiving office in response to an invitation according to Article 14 are considered in the present report as "originally filed" and are not annexed to the report as they contain no amendments.)*:

Description, pages:

1-13 as originally filed

Claims, No.:

1-21 as originally filed

Drawings, sheets:

1/6-6/6 as originally filed

2. The amendments have resulted in the cancellation of the following documents:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets:

3. This opinion has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed (Rule 70.2(c)):

4. Additional observations, if necessary:

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☒ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict the claims or pay additional fees.
3. This Authority found that, according to Rules 13.1, 13.2 and 13.3:
- ☐ the requirement of unity of invention is complied with.
- ☐ the requirement of unity of invention is not complied with, for the following reasons:
4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:
- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos.

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-21
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-21
Industrial Applicability (IA)	Yes:	Claims	3-21
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

see supplementary sheet

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see supplementary sheet

EXAMINATION REPORT

1). **Preamble**

(i) The (therapeutic) aim of "the use" according to claims 1 and 2 is "to improve the immunity of a mammal with respect to an antigen or to a hapten". This aim, as indicated, would appear to encompass all the known routes of administration.

(ii) The two terms "OmpA" (cf. present application and **D2**: Raully et al., January 1998) and "OspA" (cf. **D1**) refer to the type A external membrane proteins. The term of general scope "... membrane protein..." (cf. claims 1 and 2) would appear, to persons skilled in the art, to encompass a lipoprotein or a lipopeptide; cf. "OspA lipoprotein" and the synthetic lipopeptide "TP-AD2", in **D1**: Erdile et al. (1997).

(iii) In **D1** it is an "OspA lipoprotein" and the synthetic lipopeptide "TP-AD2" which induce an immune response via the intranasal pathway.

2). **Point I.**

The sequence listing (53 pages) dated 28.07.99 does not appear to form part of the application as filed.

3). **Point IV.**

The present application comprises a lack of unity; it is considered that two inventions are claimed in the present application.

- First invention, claims 1 to 20:

Use of a membrane protein OmpA/of a fragment of such a protein to improve immunity with respect to an antigen.

- Second invention, claim 21:

Method for renaturing a protein obtained by recombinant process.

4). **Point V.2.**

4.1. **The first invention.** The subject-matter of claims 1 to 20 would appear to have been disclosed in document **D2**: Raully et al. (January 1998), cf. International Search Report; it should be noted that some of the authors of D2 are the applicants of the present application. D2 proposes a vaccine (a pharmaceutical composition), i.e. describes the use of an external membrane protein of *K. pneumoniae* to improve the immunity of a mammal with respect to an antigen or to a hapten; D2 describes the use of "the G1'-to-rP40 antigen", the conjugate which is at the heart of the present application.

The subject-matter of claims 1, 9 and 10 would also appear to lack novelty, or at least an inventive step, in the light of **D1**: Erdile et al. (1997); cf. International Search Report. D1 describes the use of an external membrane protein of a pathogenic bacterium to improve the immunity of a mammal with respect to an antigen or to a hapten.

In light of the above, it should also be noted that the subject-matter of claims 1 to 20 would have appeared to be obvious to persons skilled in the art who knew of **D1 and D2**, cf. preamble above.

4.2 **Second invention:** Document **D9**: EP-A-0 433 225, cf. International Search Report, would seem to destroy the novelty of the subject-matter of claim 21; cf. D9, p. 16, lines 32-46, claims 1-4 and, more particularly, p. 5, lines 45-56.

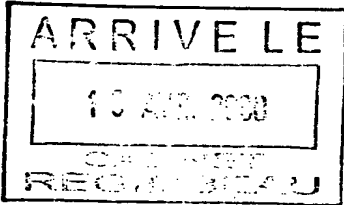
4.3. No unified criterion exists in the PCT member states for determining whether claims 1 and 2 are capable of industrial application. The patentability can also depend on the manner in which the claims have been formulated. Thus, the European Patent Office does not consider the subject-matter of claims of use of a compound for medical purposes to be capable of industrial application. Conversely, claims relating to a known compound can be accepted, for a first use for medical purposes, as well as claims relating to the use of such a compound in the manufacture of a medicinal product with a view to a novel medical treatment.

5). **Point VIII.**

It is the "G1'-to-rP40" conjugate which is at the heart of the first invention (cf. Examples 3-6). As a result, the "coupling" according to claim 14 is an essential technical element of the present invention; this essential element should be indicated in all the independent claims.

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 39/385, C07K 1/113		A3	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/49892
			(43) Date de publication internationale: 7 octobre 1999 (07.10.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/00703		(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, JP, MX, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Date de dépôt international: 26 mars 1999 (26.03.99)			
(30) Données relatives à la priorité: 98/03814 27 mars 1998 (27.03.98) FR		Publiée Avec rapport de recherche internationale.	
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne (FR).		(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 30 mars 2000 (30.03.00)	
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ANDREONI, Christine [FR/FR]; 6, rue des Fusains, F-38280 Villette d'Anthon (FR). RAULY, Isabelle [FR/FR]; 9 bis, allée Boussac, F-81710 Saix (FR). N'GUYEN, Thien [FR/FR]; 7 Les Petits Hutins, Lathoy, F-74160 Saint-Julien-en-Genevois (FR). HAEUW, Jean-François [FR/FR]; Les Jardins de l'Atrium, 8, avenue de Ternier, F-74160 Saint-Julien-en-Genevois (FR). BAUSSANT, Thierry [FR/FR]; 35, rue Jean Jaurès, F-01200 Bellegarde (FR).			
(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).			
(54) Title: USE OF ACTIVE P40 CONJUGATES FOR NASAL DELIVERY			
(54) Titre: UTILISATION DE CONJUGUES P40 ACTIFS PAR VOIE NASALE			
(57) Abstract			
The invention concerns the use of at least an enterobacteria outer membrane protein A fragment or a Klebsiella membrane protein fragment for preparing a pharmaceutical composition for nasal delivery, to improve a mammal's immunity to an antigen or a haptén.			
(57) Abrégé			
L'invention concerne l'utilisation d'au moins un fragment d'une protéine de membrane OmpA d'entérobactérie ou de protéine de membrane de Klebsiella pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à être administrée par voie nasale, pour améliorer l'immunité d'un mammifère vis-à-vis d'un antigène ou d'un haptène.			

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

UTILISATION DE CONJUGUES P40 ACTIFS PAR VOIE NASALE

La présente invention concerne l'obtention de préparations immunisantes qui soient efficaces lors d'une administration par voie nasale. Elle se rapporte donc à
5 l'utilisation de protéines porteuses susceptibles d'améliorer la réponse immunitaire à un haptène, lorsque le conjugué haptène-protéine porteuse est administré par voie nasale.

L'utilisation de vaccin par voie orale ou par voie nasale aurait une grande influence sur l'éradication de germes pathogènes. En effet, toute modification d'un vaccin lui permettant d'être utilisé avec une plus grande flexibilité (thermostabilité,
10 distribution sans seringue, ...) aurait pour conséquence une vaccination plus efficace et plus étendue. D'autre part, l'immunisation par les voies muqueuses permet d'induire une immunité locale constituant la première barrière à l'invasion par un micro-organisme.

Actuellement, les vaccins oraux sur le marché ne concernent que des vecteurs
15 vivants atténués ou recombinés :

- vaccin oral tétravalent contre la polio,
- vaccin oral contre la fièvre typhoïde.

Des approches de vaccination par voie nasale ou orale sont déjà décrites dans la littérature.

20 Des essais ont ainsi été effectués sur des administrations mucosales de la PspA qui correspond à la protéine de surface A de Pneumocoque (Briles D.E., brevet EP 0 682 950), sur les filaments d'hémagglutinine (Capron A., brevet FR 2 718 750 ; Kimura A., brevet EP 0 471 177 ; Shahin R.D., brevet US 7532327), sur un fragment de la toxine tétanique (Dogan G., brevet WO 93/21950), sur la choléra toxin B (CTB).

25 Une protéine de la membrane externe de *Neisseria meningitidis* est utilisée mélangée à l'haptène en tant qu'adjuvant pour une immunisation par voie nasale (Van de Verg L.L., Infection and immunity, 1996, 64 : 5263-5268).

De manière inattendue, la Demanderesse a maintenant trouvé qu'une protéine de membrane provenant d'une autre bactérie permet, lorsqu'elle est administrée
30 conjointement avec un antigène par la voie nasale, d'induire une réponse immunitaire d'intensité et de qualité satisfaisante pour l'obtention d'un vaccin.

C'est pourquoi la présente invention a pour objet l'utilisation d'au moins un fragment d'une protéine de membrane OmpA d'entérobactérie pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à être administrée par voie nasale, pour améliorer l'immunité d'un mammifère vis-à-vis d'un antigène ou d'un haptène.

5 Dans la présente description, on entend désigner par OmpA les protéines de la membrane externe de type A (OmpA pour "Outer membrane protein A").

L'invention a également pour objet l'utilisation d'au moins un fragment d'une protéine de membrane de *Klebsiella* pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à être administrée par voie nasale, pour améliorer l'immunité
10 d'un mammifère vis-à-vis d'un antigène ou d'un haptène.

De préférence, la protéine de membrane est une protéine OmpA de *Klebsiella pneumoniae*.

Avantageusement, ledit fragment de la protéine de membrane OmpA d'entérobactérie ou de la protéine de membrane *Klebsiella* selon l'invention est obtenu
15 par voie recombinante.

De manière très avantageuse, ladite protéine de membrane ou son fragment obtenu par voie recombinante est, après extraction, renaturée en présence de détergent choisi parmi le Zwittergent 3-14, le Zwittergent 3-12 et l'octylglycopyrannoside, de préférence en présence de Zwittergent 3-14 à une concentration comprise entre 0,05 %
20 et 2 % (p/v), de manière très préférée à une concentration voisine de 0,1 %.

La demande WO 96/14415 a montré que la protéine membranaire majeure de *Klebsiella pneumoniae*, OmpA baptisée P40, couplée à des antigènes sous unitaires peptidiques est très immunogénique par voie systémique. La protéine P40 recombinante, exprimée chez *E. Coli* sous forme de corps d'inclusion, est baptisée rP40.

25 Dans le cadre de la présente invention, une protéine particulièrement adaptée comporte la séquence SEQ ID N° 1.

La Demanderesse a démontré qu'une réponse anticorps anti-P40 est retrouvée chez tous les adultes, l'entérobactérie *Klebsiella pneumoniae* étant un pathogène très répandu. Cette sensibilisation est favorable à une augmentation de la réponse anticorps
30 dirigée contre un antigène ou un haptène qui est administré couplé à la protéine porteuse P40. L'administration s'effectue par voie nasale en absence d'adjuvant.

Ledit antigène ou haptène selon l'invention peut être choisi dans le groupe comprenant les protéines, les peptides, les polysaccharides, les oligosaccharides et les acides nucléiques. Avantageusement, il est d'origine bactérienne ou virale.

La présente invention est ainsi appropriée pour la préparation de vaccin dirigé
5 contre tout micro-organisme responsable de pathologies des voies aériennes tel que par exemple les micro-organismes choisis parmi le VRS, le para influenzae virus (PIV), l'influenza virus, l'hantavirus, les streptocoques, les pneumocoques et les méningocoques.

L'antigène ou l'haptène selon l'invention comprendra au moins un fragment dudit
10 micro-organisme, tel qu'un fragment protéique, que l'homme de l'art saura déterminer pour sa capacité à conférer l'immunité recherchée par des techniques standards telles que celles décrites dans les exemples ci-après.

En particulier, la présente invention est appropriée pour la préparation de vaccin dirigé contre le VRS (ou virus respiratoire syncytial), notamment humain ou bovin.
15 Dans ce cas, l'antigène ou l'haptène selon l'invention comprend au moins un fragment protéique du virus VRS, et notamment au moins un fragment de la protéine G du VRS.

Les séquences de tels fragments ont été notamment décrites dans la demande WO 95/27787.

De préférence, lesdits fragments protéiques du virus VRS sont choisis parmi les
20 fragments ayant pour séquences d'acides aminés les séquences SEQ ID N° 2 à SEQ ID N° 74.

Des séquences convenant à la préparation d'un vaccin selon l'invention sont les séquences SEQ ID N° 2 à SEQ ID N° 74.

Les conjugués chimiques issus d'un couplage de peptides à au moins un
25 fragment d'une protéine membranaire de Klebsiella, telle que la rP40, donnent de bons résultats, et une évaluation de la réponse immunitaire montre des réponses anticorps contre ces peptides très fortes après pré-sensibilisation à *Klebsiella pneumoniae*.

Avantageusement, le fragment protéique provenant de protéine de membrane OmpA d'entérobactéries ou de protéine de membrane de Klebsiella est couplé de façon
30 covalente avec l'antigène ou l'haptène, tel qu'un fragment protéique du VRS.

L'invention comprend également l'utilisation d'au moins un fragment d'une protéine de membrane OmpA d'entéro-bactéries ou d'une protéine de membrane de

Klebsiella selon l'invention, caractérisée en ce que ledit fragment est couplé de façon covalente avec ledit antigène ou haptène.

Selon l'invention, il est possible d'introduire un ou plusieurs éléments de liaison, notamment des acides aminés pour faciliter les réactions de couplage entre le fragment
5 de protéine de membrane et l'antigène ou l'haptène.

Le couplage covalent de l'antigène ou l'haptène selon l'invention peut être réalisé à l'extrémité N- ou C-terminale du fragment de la protéine de membrane selon l'invention. Les réactifs bifonctionnels permettant ce couplage seront déterminés en fonction de l'extrémité du fragment de la protéine de membrane choisie pour effectuer le
10 couplage et de la nature de l'antigène ou l'haptène à coupler. Ces techniques de couplage sont bien connues de l'homme de l'art.

Les conjugués issus d'un couplage de peptides à au moins un fragment d'une protéine membranaire OmpA d'entérobactéries ou d'une protéine membranaire de Klebsiella, peuvent être préparés par recombinaison génétique. La protéine hybride
15 (conjugué) peut en effet être produite par des techniques d'ADN recombinant par insertion ou addition à la séquence d'ADN codant pour le fragment de protéine de membrane, d'une séquence codant pour le ou les peptides antigènes ou haptènes. Ces techniques de préparation de protéine hybride par recombinaison génétique sont bien connues de l'homme de l'art (cf. par exemple S.C. MAKRIDES, 1996, Microbiological
20 Reviews, 60, 3, 512-538) et ne seront pas développées dans la présente description.

Ainsi, l'invention comprend également l'utilisation, selon l'invention, caractérisée en ce que la protéine hybride, obtenue après couplage entre le fragment d'une protéine de membrane et l'antigène ou l'haptène, de type protéique, est préparée par recombinaison génétique.

25 La Demanderesse a également montré qu'en absence de sensibilisation à Klebsiella *pneumoniae*, l'administration d'un haptène couplé à au moins un fragment d'une protéine membranaire, telle que la protéine rP40, par voie nasale en absence d'adjuvant induisait une réponse anticorps anti-haptène.

L'invention concerne l'utilisation, selon l'invention, caractérisée en ce que la
30 composition pharmaceutique contient un fragment d'une protéine de membrane couplé avec un antigène ou un haptène selon l'invention, ou une cellule hôte transformée capable d'exprimer une protéine recombinante hybride contenant un fragment de

protéine de membrane couplé avec l'antigène ou l'haptène selon l'invention, notamment en absence d'adjuvant. Parmi les cellules hôtes transformées capables d'exprimer ladite protéine hybride, on préfère les bactéries à gram négatifs telles que *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* type K12 couramment utilisée dans la fermentation ou *E. coli* transformée par un plasmide vecteur d'expression renfermant un promoteur fort tel que l'opéron du promoteur tryptophane (*trp*). Sont également préférées, les bactéries à gram positifs telles que les staphylocoques non pathogènes, *S. carnosus* et *S. xylosus*, dans la mesure où ces bactéries ne produisent pas de LPS (lipopolysaccharides) à la surface membranaire. Ces staphylocoques peuvent être transfectés par des vecteurs d'expression renfermant des promoteurs tels que le *trp*, ou le signal de sécrétion de Lipase ou encore le signal de sécrétion de la protéine A ou encore le signal du promoteur de l'OmpA de *Klebsiella pneumoniae*.

Enfin, l'invention concerne un procédé de préparation d'une protéine ou un de ses fragments par voie recombinante, caractérisé en ce que la protéine ou son fragment est, après extraction, renaturée en présence d'une solution contenant un détergent choisi parmi le Zwittergent 3-14, le Zwittergent 3-12 et l'octylglucopyranoside, et en ce que ladite protéine recombinante n'est pas l'interféron β .

De préférence, ladite protéine est une protéine de membrane d'entérobactérie, notamment de type OmpA. De manière très préférée, ladite protéine est une OmpA de *Klebsiella pneumoniae*.

Dans le procédé selon l'invention, le Zwittergent 3-14 sera de préférence à une concentration comprise entre 0,05 % et 2 % de manière plus préférée voisine de 0,1 %.

Les exemples qui suivent sont destinés à illustrer l'invention sans aucunement en limiter la portée.

Dans ces exemples, on se référera aux figures suivantes :

Figures 1A et 1B : Analyse par électrophorèse SDS-PAGE de la protéine rP40 après purification.

Figure 1A : révélation au bleu de Coomassie

- piste 1 : lot 1, 2 μ g
- piste 2 : lot 1, 10 μ g
- piste 3 : lot 2, 2 μ g
- piste 4 : lot 2, 10 μ g

- piste 5 : lot 3, 2 µg
- piste 6 : lot 3, 10 µg

Figure 1B : immunoblot et révélation à l'aide d'un sérum polyclonal de lapin anti-P40

- std : standard de masse moléculaire
- 5 - piste 1 : rP40 dénaturée, 100 ng
- piste 2 : rP40 native, 100 ng.

Figure 2 : Répartition des patients selon la D.O. (Densité Optique) correspondant aux anticorps anti-P40, mesurés par ELISA.

Figure 3 : Réponse anticorps anti-G1'.

- 10 **Figure 4** : Réponse anticorps anti-rP40.

Figure 5 : Réponse anticorps anti-G1' de type IgA.

Figure 6 : Isotypage des immunoglobulines anti-G1' obtenues en réponse secondaire.

Figure 7 : Isotypage des immunoglobulines anti-G1' obtenues en réponse tertiaire.

Figure 8 : Réponse anticorps sériques anti-G1' de type IgG totales.

- 15 **Figure 9** : Isotypage des immunoglobulines anti-G1' sériques après trois immunisations.

Figure 10 : Isotypage des immunoglobulines anti-G1' des lavages broncho-alvéolaires après trois immunisations.

- 20 **Exemple 1** : clonage de rP40

Clonage du gène rP40 :

- Le gène codant pour rP40 a été obtenu par amplification par PCR (Réaction en Chaîne à la Polymérase) à partir de l'ADN chromosomal de la souche *Klebsiella pneumoniae* IP 1145 (décrit dans le brevet WO 96/14415). Après identification par
- 25 séquençage ADN, le fragment correspondant à rP40 est cloné dans divers vecteurs d'expression, en particulier celui sous le contrôle du promoteur de l'opéron trp, en amont de 9 acides aminés du peptide leader (MKAI FVLNA). La séquence peptidique de rP40 est représentée dans la liste des séquences par la séquence SEQ ID N° 1. Dans différentes souches *E.coli* K12, la protéine rP40 est produite sous forme de corps
- 30 d'inclusion avec un rendement important (> 10 %, g protéines / g de biomasse sèche).

Fermentation de protéines de fusion rP40 :

Dans un erlenmeyer contenant 250 ml de milieu TSB (Tryptic Soy Broth, Difco) avec de l'Ampicilline (100 µg/ml, Sigma) et de la Tétracycline (8 µg/ml, Sigma), on inocule avec E. coli K12 transformé avec le plasmide pvaLP40. On incube pendant 16 heures à T° = 37°C sous agitation. 200 ml de cette culture sont inoculés dans un fermenteur (CHEMAP CF3000, ALFA LAVAL) contenant 2 litres de milieu de culture. Le milieu contient (g/l) : glycérol, 5 ; sulfate d'ammonium, 2,6 ; dihydro-génophosphate de potassium, 3 ; hydrogénophosphate dipotassium, 2 ; citrate de sodium 0,5 ; extrait de levure, 1 ; Ampicilline, 0,1 ; Tétracycline 0,008 ; Thiamine, 0,07 ; sulfate de magnésium, 1 et 1 ml/l de solution de traces éléments et 0,65 ml/l de solution de vitamines. Les paramètres contrôlés durant la fermentation sont : le pH, l'agitation, la température, le taux d'oxygénation, l'alimentation de sources combinées (glycérol ou glucose). Le pH est régulé à 7,0. La température est fixée à 37°C. La croissance est contrôlée en alimentant en glycérol (87 %) à un débit constant (12 ml/h) pour maintenir le signal de tension de l'oxygène dissous à 30 %. Lorsque la turbidité de la culture (mesurée à 580 nm) atteint la valeur de 80 (après environ 24 heures de culture), la production des protéines est induite par addition de l'acide indole acrylique (IAA) à la concentration finale de 25 mg/l. Environ 4 heures après induction, les cellules sont récoltées par centrifugation. La quantité de biomasse obtenue est d'environ 200 g, exprimée en biomasse humide.

Exemple 2 : extraction et purification de rP40

Matériel et méthodes

Extraction de la rP40

Après centrifugation du bouillon de culture (4000 rpm, 10 min, 4°C), les cellules sont remises en suspension dans un tampon Tris-HCl 25 mM pH 8,5. Un traitement par le lysozyme (0,5 g/l, 1 heure / température ambiante / agitation douce) permet la libération des corps d'inclusion.

Le culot de corps d'inclusion obtenu par centrifugation (25 min à 10 000 g à 4°C) est repris dans un tampon Tris-HCl 25 mM pH 8,5 contenant 5 mM MgCl₂, puis centrifugé (15 min à 10 000 g).

La dénaturation de la protéine est obtenue par incubation des corps d'inclusion à 37°C pendant 2 heures dans un tampon Tris-HCl 25 mM pH 8,5 contenant 7 M urée

(agent dénaturant) et 10 mM dithiothréitol (réduction des ponts disulfure). Une centrifugation (15 min à 10 000 g) permet d'éliminer la partie insoluble des corps d'inclusion.

Après dilution par 13 volumes d'un tampon Tris-HCl 25 mM pH 8,5 contenant du NaCl (8,76 g/l) et du Zwittergent 3-14 (0,1 %, p/v), le mélange est laissé pendant une nuit à température ambiante sous agitation au contact de l'air (renaturation de la protéine par dilution et réoxydation des ponts disulfure).

Purification de la protéine rP40

Etape de chromatographie d'échange d'anions.

Après une nouvelle centrifugation, l'échantillon est dialysé contre un tampon Tris-HCl 25 mM pH 8,5 contenant 0,1 % Zwittergent 3-14 (100 volumes de tampon) pendant une nuit à 4°C.

Le dialysat est déposé sur une colonne contenant un support de type échangeur d'anions forts (gel Biorad Macro Prep High Q) équilibrée dans le tampon décrit ci-dessus à un débit linéaire de 15 cm/h. Les protéines sont détectées à 280 nm. La protéine rP40 est éluée, avec un débit linéaire de 60 cm/h, pour une concentration de 0,6 M en NaCl dans le tampon Tris/HCl 25 mM pH 8,5 ; 0,1 % Zwittergent 3-14.

Etape de chromatographie d'échange de cations.

Les fractions contenant la protéine rP40 sont rassemblées et concentrées par ultrafiltration à l'aide d'un système de cellule à agitation Amicon utilisé avec une membrane Diaflo de type YM10 (seuil de coupure 10 kDa) pour des volumes de l'ordre de 100 ml, ou à l'aide d'un système de filtration à flux tangentiel Minitan Millipore utilisé avec des plaques de membranes possédant un seuil de coupure 10 kDa pour des volumes supérieurs. La fraction ainsi concentrée est dialysée pendant une nuit à 4°C contre un tampon citrate 20 mM pH 3,0, à 0,1 % de Zwittergent 3-14.

Le dialysat est déposé sur une colonne contenant un support de type échangeur de cations forts (gel Biorad Macro Prep High S) équilibrée dans le tampon citrate 20 mM pH 3,0, à 0,1 % de Zwittergent 3-14. La protéine rP40 est éluée (vitesse 61 cm/h) pour une concentration 0,7 M en NaCl. Les fractions contenant la rP40 sont rassemblées et concentrées comme décrit précédemment.

Résultats

A partir d'une culture de 1 litre, un cycle de dénaturation-renaturation permet d'obtenir 300 mg de protéine (estimation par dosage selon la méthode de Lowry). 75 mg de rP40 sont purifiés après les deux étapes chromatographiques.

5 Comme précédemment, la protéine rP40 est concentrée après purification afin d'atteindre une concentration finale comprise entre 5 et 10 mg/ml. Les profils électrophorétiques montrent un degré de pureté de l'ordre de 95 % (figure 1A). Après immunoblot la protéine est spécifiquement reconnue par un anticorps monoclonal anti-P40 naturelle obtenu chez la souris (figure 1B).

10 L'état de la protéine est suivi par SDS-PAGE. Selon sa forme, dénaturée ou native, la protéine P40 extraite de la membrane de *Klebsiella pneumoniae* possède un comportement électrophorétique (migration) caractéristique. La forme native (structure en feuillets β) présente en effet une masse moléculaire plus faible que la forme dénaturée (structure en hélices α) sous l'action d'un agent dénaturant, tel que l'urée ou le
15 chlorhydrate de guanidine, ou par chauffage à 100°C en présence de SDS (figure 1B). La protéine rP40 n'est pas correctement renaturée en fin de renaturation, que celle-ci soit réalisée en absence ou en présence de 0,1 % (p/v) Zwittergent 3-14. Par contre une renaturation totale est obtenue après dialyse contre un tampon Tris/HCl 25 mM pH 8,5 contenant 0,1 % (p/v) Zwittergent 3-14. Toutefois, il faut noter que cette renaturation
20 n'est obtenue que lorsque l'étape de dilution et le traitement à température ambiante sont réalisés eux-mêmes en présence de Zwittergent 3-14 (résultats négatifs en absence de détergent).

Exemple 3 : couplage du peptide G1' sur rP40

Matériel et méthodes

25 Le peptide G1' est un peptide synthétique de 15 acides aminés, dont la séquence est la suivante (SEQ ID N° 74) :

N-₁SIDSNNPTOWAISKC₁₅-C

Sans le résidu Cys (Cystéine) ajouté en position C-terminale, ce peptide (partie 1-14) correspond à la partie 174-187 de la protéine G du virus respiratoire syncytial et
30 présente, par rapport au peptide natif, deux modifications majeures qui sont :

- le remplacement en position 13 du résidu Cys par un résidu Ser (Sérine),

- le remplacement en positions 3 et 9 des résidus Cys, formant un pont disulfure, par respectivement des résidus Asp (acide aspartique) et Orn (Ornithine) formant un pont de type lactame.

Ces modifications sont introduites dans le but d'éliminer les résidus Cys du peptide natif afin de pouvoir réaliser un couplage univoque de ce dernier sur la protéine grâce au résidu Cys introduit en position C-terminale, tout en maintenant la structure du peptide à l'aide de l'introduction d'un pont lactame.

Le couplage du peptide sur la protéine est réalisé à l'aide du réactif BHA ou bromo-N-hydroxysuccinimide acétate (Svenson et al., 1990, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 1347, Bernatowicz and Matsueda, 1986, Anal. Biochem. 155, 95). Ce réactif hétérobifonctionnel permet une activation des résidus Lys (Lysine) de la protéine par bromoacétylation, puis un couplage du peptide par le groupement thiol libre porté par le résidu Cys.

Dans un premier temps, la protéine rP40 est activée par le BHA. La rP40 est dialysée contre un tampon phosphate 0,1 M pH 7 contenant 0,1 % Zwittergent 3-14 pendant 24 heures à + 4°C. Après dialyse, la concentration est ajustée à 5 mg/ml à l'aide du même tampon avant addition du BHA à raison de 1,2 mg (50 µl) / mg de rP40.

L'ensemble est placé à l'obscurité pendant une heure sous agitation et à température ambiante.

La rP40 activée est ensuite dessalée par chromatographie de gel-filtration (élution par le tampon précédemment cité). Les fractions contenant la protéine bromoacétylée sont rassemblées.

Pour le couplage, le peptide (10 mg/ml en tampon phosphate 0,1 M pH 7 contenant 0,1 % Zwittergent 3-14) est additionné à la protéine activée à raison de 0,4 mg / mg de protéine. Après saturation sous courant d'azote, le tube est placé à nouveau à l'obscurité pendant 2 heures sous agitation et à température ambiante.

Le peptide non fixé peut être éliminé à l'aide d'une étape de dialyse ou de chromatographie de tamisage moléculaire.

Résultats

Le conjugué obtenu est caractérisé par dosage de protéine (méthode BCA ou LOWRY) et par électrophorèse SDS-PAGE. Le taux de couplage du peptide sur la protéine est estimé par dosage du résidu carboxyméthylcystéine : le dosage des acides

aminés libérés par hydrolyse (HCl 6N) est réalisé par HPLC après dérivatisation à l'aide du PITC (méthode Pico-Tag, Waters).

Le taux de couplage déterminé par cette méthode est d'environ 10 peptides G1'/mole de rP40.

5 **Exemple 4 : Immunité naturelle chez l'adulte**

Des sérums humains issus d'une étude clinique sont analysés par dosage ELISA pour déterminer la présence d'anticorps anti-P40.

Les résultats sont représentés sur la figure 2.

10 Parmi 113 sérums testés après dilution au 1/400, 110 sérums donnent un signal colorimétrique révélant les IgG anti-P40. Il existe chez tous les patients des anticorps anti-P40 circulant avec des taux plus ou moins élevés selon le patient considéré.

Exemple 5 : Réponse anticorps anti-G1' après des sensibilisations et des immunisations rapprochées

15 Des souris BALB/c ont été ou non sensibilisées 2 fois avec une souche de *Klebsiella pneumoniae* I145 afin de reproduire la séropositivité retrouvée chez l'homme. Les souris sont par la suite immunisées par voie nasale en l'absence d'adjuvant 7 jours après la sensibilisation. Cette immunisation est effectuée avec un faible taux d'antigène, les souris recevant 10 µg d'équivalent G1' couplé à rP40. Les souris reçoivent un rappel 10 et 20 jours après la première immunisation. Une ponction est pratiquée au sinus 20 rétro-orbital des souris 9 jours après la première immunisation et 10 jours après chaque rappel (réponses secondaire et tertiaire). Les anticorps anti-G1' (figure 3) et antiporteur (figure 4) sériques sont dosés par méthode ELISA.

5.1 Dosage des IgG sériques anti-G1'

Les résultats sont représentés sur la figure 3.

25 En réponse primaire, les souris présensibilisées avec *Klebsiella pneumoniae* et immunisées avec rP40-G1' sont les seules à produire des anticorps anti-G1'.

Le taux d'anticorps anti-G1' retrouvé chez les souris présensibilisées avec *Klebsiella pneumoniae* et immunisées avec rP40-G1' est augmenté après une seconde immunisation. En absence de présensibilisation, une seconde immunisation en présence 30 des conjugués rP40-G1' induit une réponse anticorps anti-G1'.

Après trois immunisations, la réponse anticorps anti-G1' est augmentée chez les souris présensibilisées ou non.

5.2 Dosage des IgG sériques anti-rP40

Les résultats sont représentés sur la figure 4.

La réponse anticorps anti-P40 montre que les souris ont été sensibilisées à *Klebsiella pneumoniae* de façon identique quel que soit le lot considéré.

- 5 L'immunisation en présence de conjugués rP40-G1' augmente faiblement la réponse anticorps anti-rP40.

5.3 Dosage des IgA sériques anti-G1'

- 10 Dans un second temps nous avons dosé la réponse anticorps anti-G1' de type IgA sérique : immunoglobuline caractéristique d'immunisations effectuées par les voies muqueuses (nasales ou orales).

Les résultats sont représentés sur la figure 5.

- 15 Après une seule immunisation les IgA ne sont pas détectées. Après deux immunisations, des IgA anti-G1' sont détectées essentiellement chez des souris présensibilisées à *Klebsiella pneumoniae* et immunisées avec rP40-G1'. Cette réponse est augmentée par la troisième immunisation. En absence de sensibilisation des IgA anti-G1' sont détectées chez des souris après deux immunisations avec des conjugués rP40-G1'. Ce taux d'IgA est augmenté par la troisième immunisation.

5.4 Isotypage des immunoglobulines sériques anti-G1'

- 20 Deux types de réponses peuvent être observées, Th1 et Th2. Ces réponses diffèrent par le profil de cytokines produites et par leurs fonctions dans la réponse immunitaire. Les IgG1 sont caractéristiques d'une réponse de type Th2 et les IgG2a d'une réponse Th1.

- 25 Un profil mixte de réponse Th1 et Th2 est retrouvé uniquement chez les souris immunisées avec les conjugués rP40-G1' qu'elles soient ou non présensibilisées avec *Klebsiella pneumoniae* (figure 6).

Après trois immunisations (figure 7), le profil reste mixte chez les souris immunisées avec les conjugués rP40-G1'.

Exemple 6 : Réponse anticorps anti-G1' après des sensibilisations et des immunisations éloignées.

- 30 Par rapport au protocole précédent, la première immunisation est séparée de la dernière sensibilisation par une période de 3 semaines au lieu d'une semaine. Les

anticorps anti-G1' sont dosés dans les sérums et en réponse tertiaire dans les lavages broncho-alvéolaires par méthode ELISA.

6.1 Dosage des IgG sériques anti-G1'

5 Comme on le voit sur la figure 8, 7 jours après la première immunisation des anticorps sériques anti-G1' de type IgG totales sont détectés chez les souris présensibilisées à *Klebsiella pneumoniae* et immunisées en présence des conjugués rP40-G1'. Cette réponse anticorps est augmentée par les deux autres immunisations.

6.2 Isotypage des immunoglobulines sériques

Les résultats sont représentés sur la figure 9.

10 Dans ce cas nous observons également une réponse mixte, nous obtenons en effet le même titre en IgG1 qu'en IgG2a (Figure 9). De plus, un taux élevé d'IgA est retrouvé chez les souris présensibilisées à *Klebsiella pneumoniae* et immunisées trois semaines après en présence des conjugués rP40-G1'.

6.3 Isotypage des immunoglobulines des lavages broncho-alvéolaires

15 Dans les lavages broncho-alvéolaires, on retrouve les 4 types d'immunoglobulines uniquement chez les souris sensibilisées à *Klebsiella pneumoniae* et immunisées 3 fois en présence des conjugués rP40-G1' (figure 10).

REVENDICATIONS

1. Utilisation d'au moins un fragment d'une protéine de membrane OmpA d'entérobactérie pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à être
5 administrée par voie nasale pour améliorer l'immunité d'un mammifère vis-à-vis d'un antigène ou d'un haptène.

2. Utilisation d'au moins un fragment d'une protéine de membrane de Klebsiella pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à être
administrée par voie nasale, pour améliorer l'immunité d'un mammifère vis-à-vis d'un
10 antigène ou d'un haptène.

3. Utilisation d'au moins un fragment d'une protéine de membrane selon la revendication 2, caractérisée en ce que la protéine de membrane est une OmpA de *Klebsiella pneumoniae*.

4. Utilisation d'au moins un fragment d'une protéine de membrane selon
15 l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que ladite protéine de membrane ou son fragment est obtenue par voie recombinante.

5. Utilisation d'au moins un fragment d'une protéine de membrane selon la revendication 4, caractérisée en ce que ladite protéine de membrane recombinante ou son fragment est renaturée en présence de détergent choisi parmi le Zwittergent 3-14, le
20 Zwittergent 3-12 et l'octylglucopyrannoside.

6. Utilisation d'au moins un fragment d'une protéine de membrane selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'au moins un fragment présente la séquence SEQ ID N° 1.

7. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en ce que
25 l'antigène ou l'haptène sont choisis dans le groupe comprenant les protéines, les peptides, les polysaccharides, les oligosaccharides et les acides nucléiques.

8. Utilisation d'au moins un fragment d'une protéine de membrane selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée en ce que l'antigène ou l'haptène provient d'un virus ou d'une bactérie.

9. Utilisation d'au moins un fragment d'une protéine de membrane selon l'une
30 des revendications 1 à 8, caractérisée en ce que l'antigène ou l'haptène comprend au

moins un fragment protéique de micro-organisme responsable de pathologies des voies aériennes.

10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que ledit micro-organisme responsable de pathologies des voies aériennes est choisi parmi le VRS, le
5 para influenza virus (PIV), l'influenza virus, l'hantavirus, les streptocoques, les pneumocoques et les méningocoques.

11. Utilisation d'au moins un fragment d'une protéine de membrane selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée en ce que l'antigène ou l'haptène comprend au moins un fragment protéique du virus respiratoire syncytial (VRS) humain ou bovin.

10 12. Utilisation selon la revendication 11, caractérisée en ce que l'antigène ou l'haptène comprend au moins un fragment de la protéine G du VRS.

13. Utilisation selon l'une des revendications 11 et 12, caractérisée en ce que l'antigène ou l'haptène comprend au moins l'une des séquences SEQ ID N° 2 à SEQ ID N° 74.

15 14. Utilisation selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisée en ce que ledit fragment d'une protéine de membrane est couplé de façon covalente avec ledit antigène ou haptène.

15. Utilisation selon la revendication 14, caractérisée en ce qu'il est introduit un ou plusieurs éléments de liaison dans le fragment de protéine membranaire et/ou de
20 l'antigène ou de l'haptène pour faciliter le couplage.

16. Utilisation selon la revendication 15, caractérisée en ce que l'élément de liaison introduit est un acide aminé.

17. Utilisation selon la revendication 14, caractérisée en ce que la protéine hybride, obtenue après couplage entre le fragment d'une protéine de membrane et
25 l'antigène ou l'haptène, lorsque ledit antigène ou haptène est de type protéique, est préparée par recombinaison génétique.

18. Utilisation selon l'une des revendications 14 à 17, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique contient un fragment d'une protéine de membrane couplé avec un antigène ou un haptène.

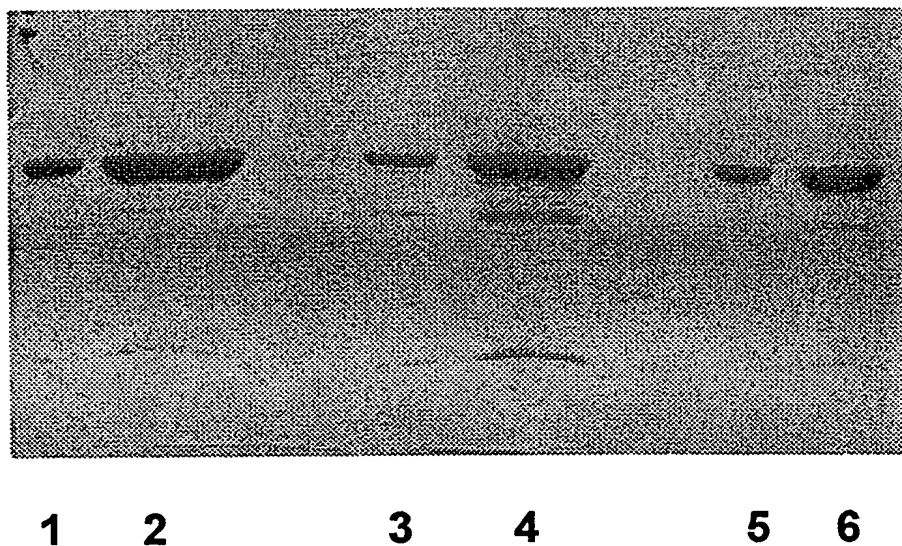
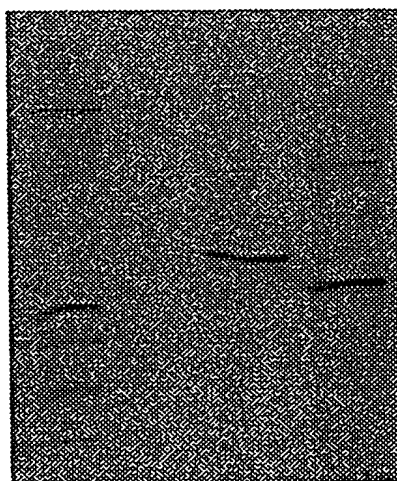
30 19. Utilisation selon la revendication 17, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique contient une cellule hôte transformée capable d'exprimer une protéine

hybride contenant ledit fragment de protéine de membrane couplé avec ledit antigène ou haptène.

20. Utilisation selon l'une des revendications 18 et 19, caractérisée en ce que la composition pharmaceutique ne contient pas d'adjuvant.

- 5 21. Procédé de préparation d'une protéine ou un de ses fragments par voie recombinante, caractérisé en ce que ladite protéine ou un de ses fragments est, après extraction, renaturée en présence d'une solution comprenant un détergent choisi parmi le Zwittergent 3-14, le Zwittergent 3-12 et l'octylglucopyranoside, et en ce que ladite protéine recombinante n'est pas l'interféron β .

1/6

**FIGURE 1A****Std 1 2****FIGURE 1B**

2/6

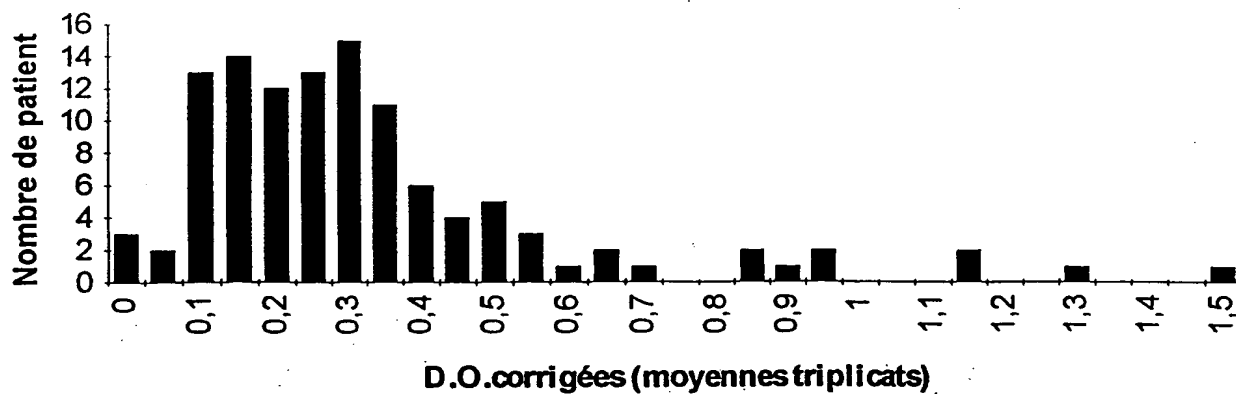


FIGURE 2

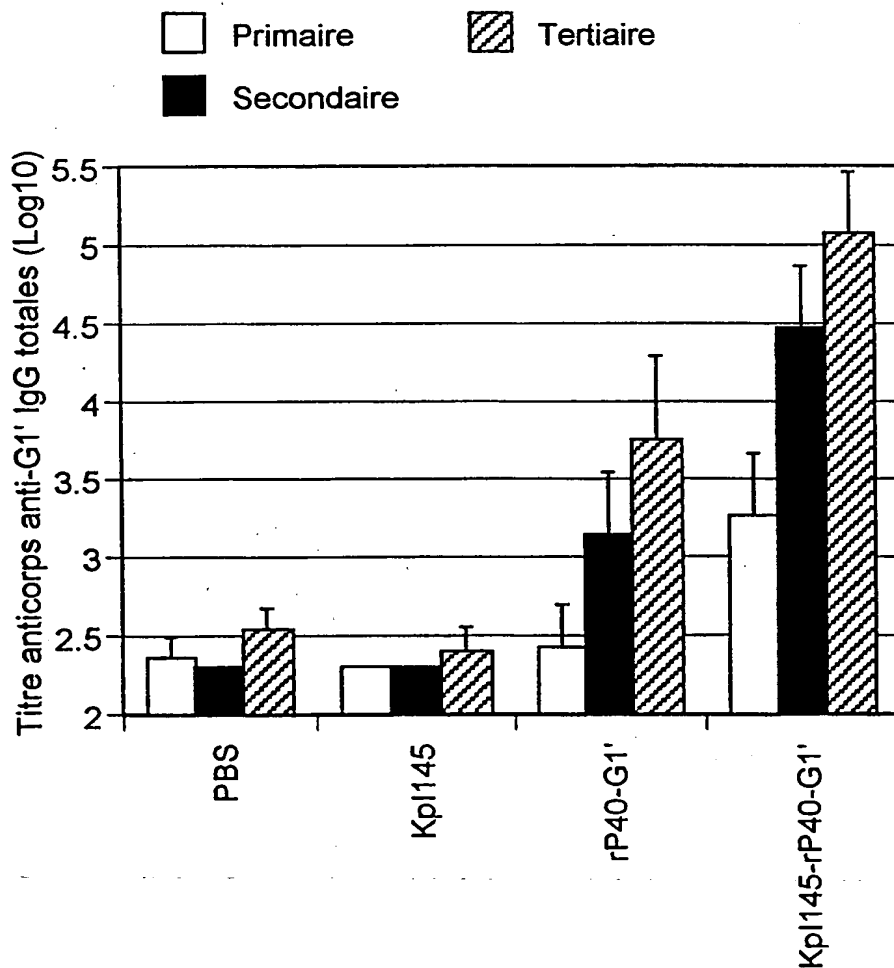


FIGURE 3

3/6

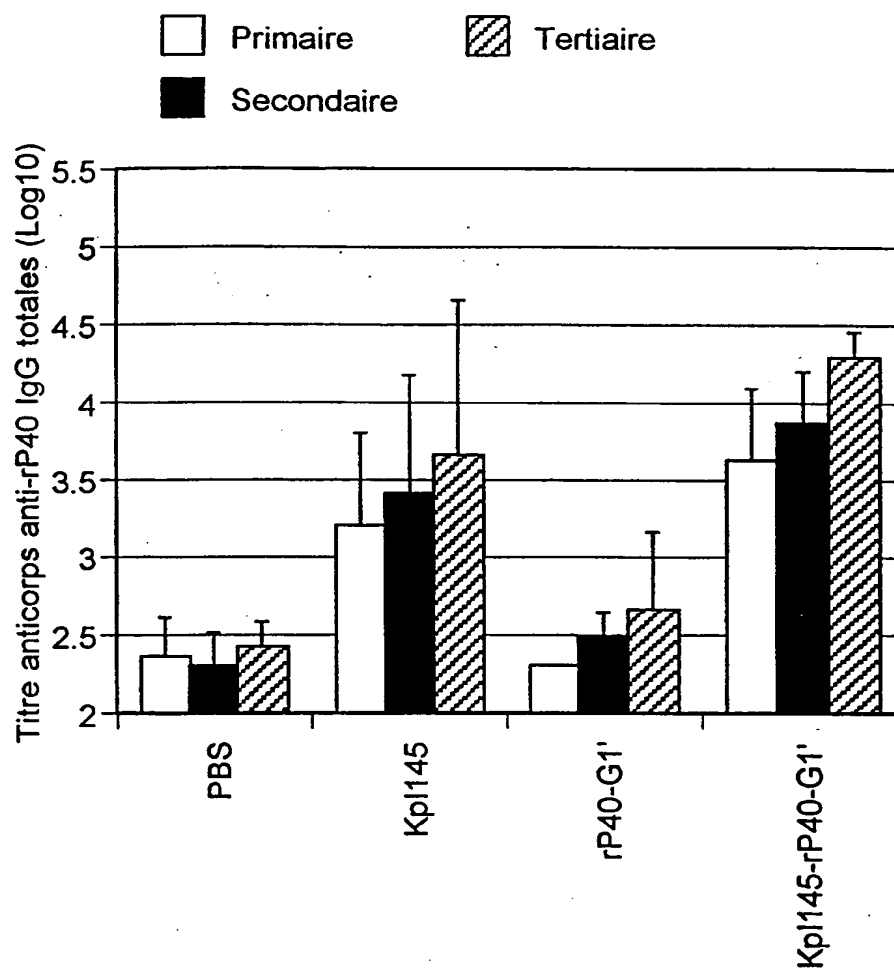


FIGURE 4

4/6

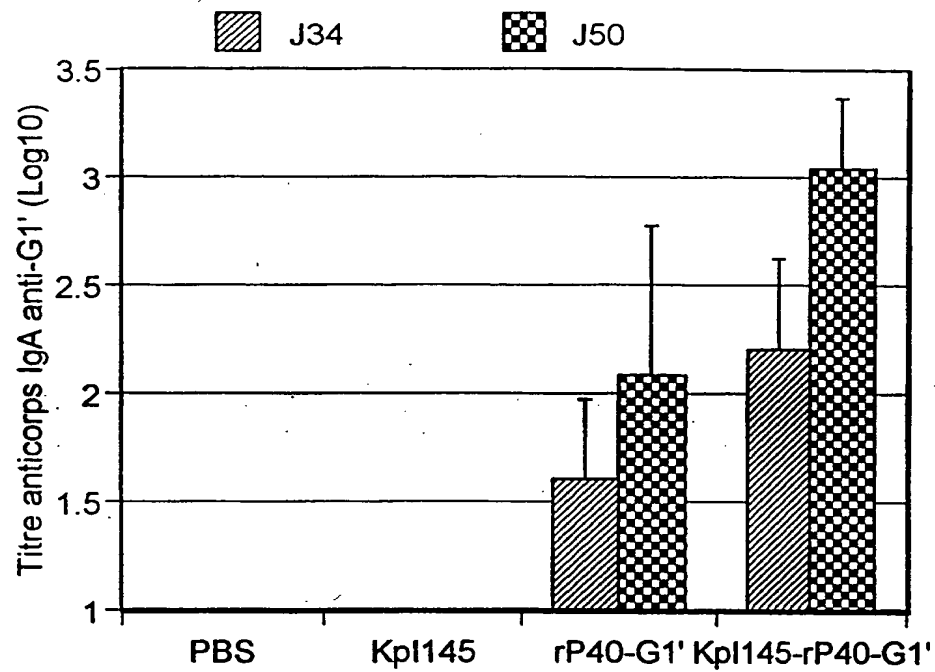


FIGURE 5

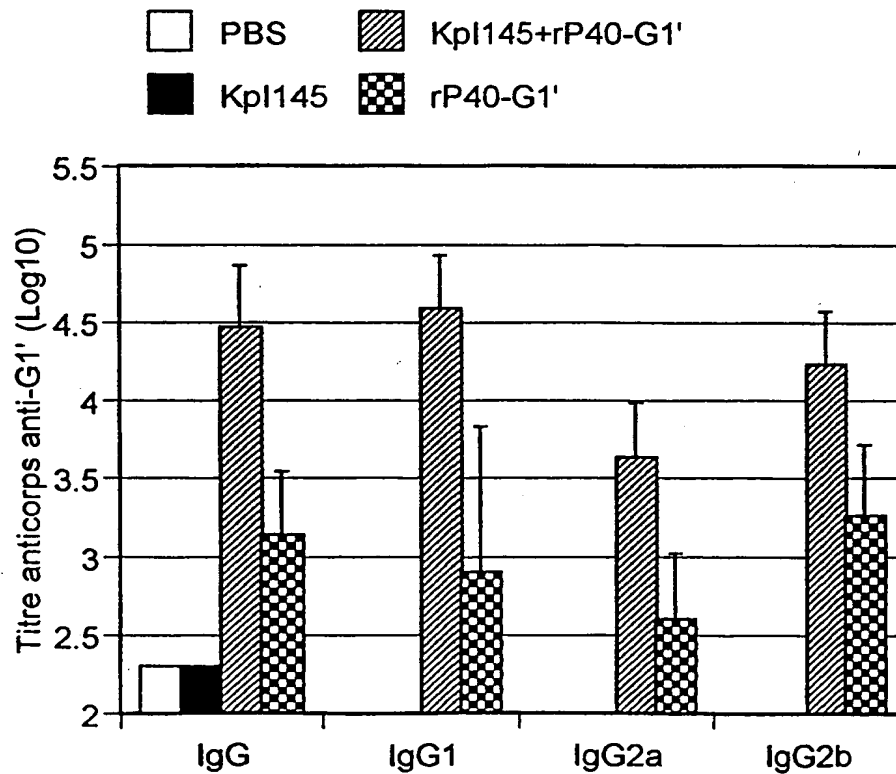


FIGURE 6

5/6

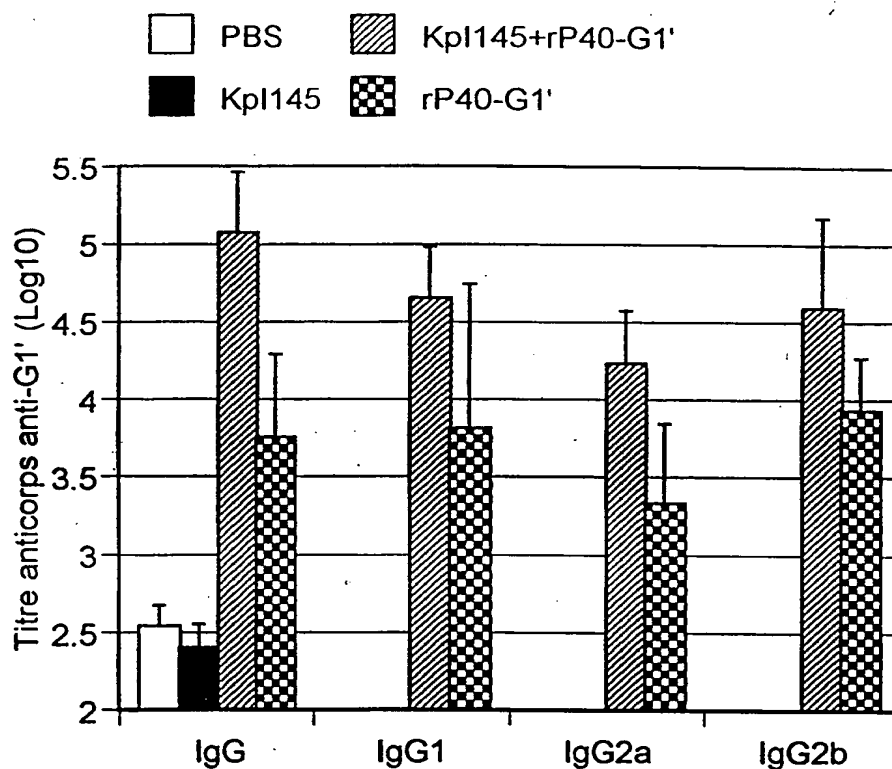


FIGURE 7

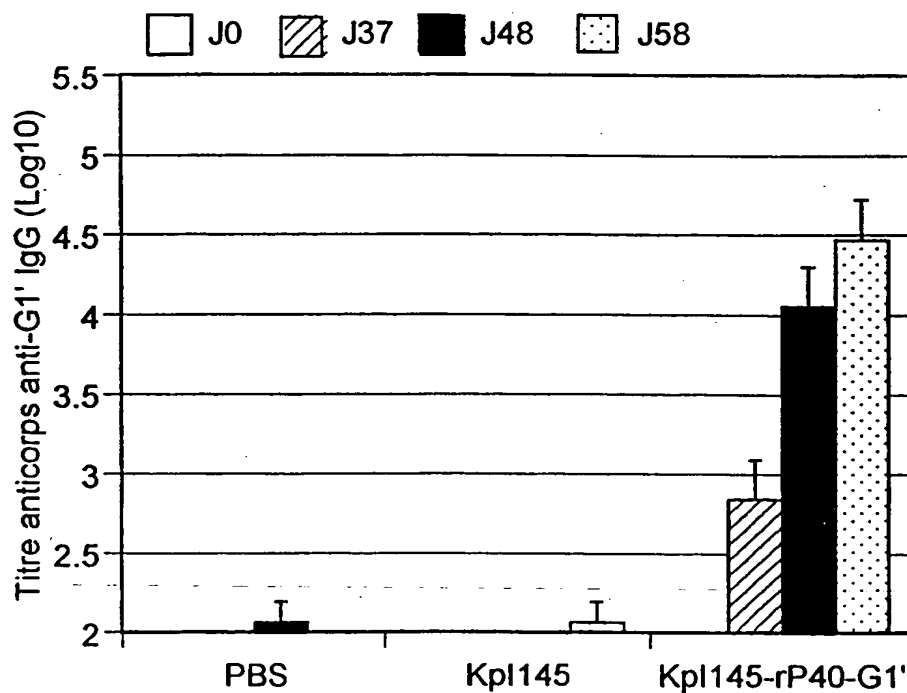


FIGURE 8

6/6

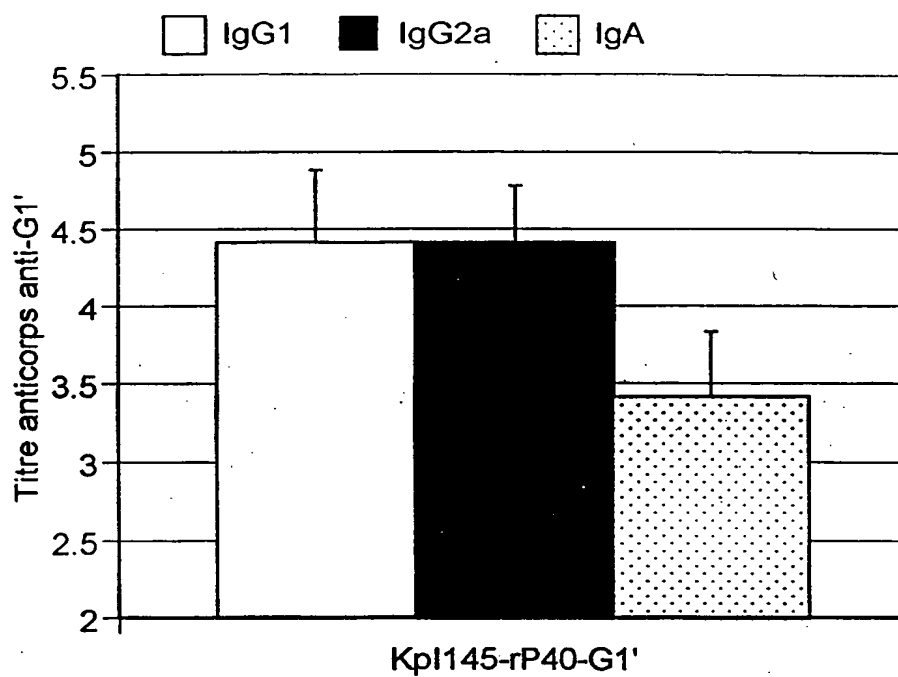


FIGURE 9

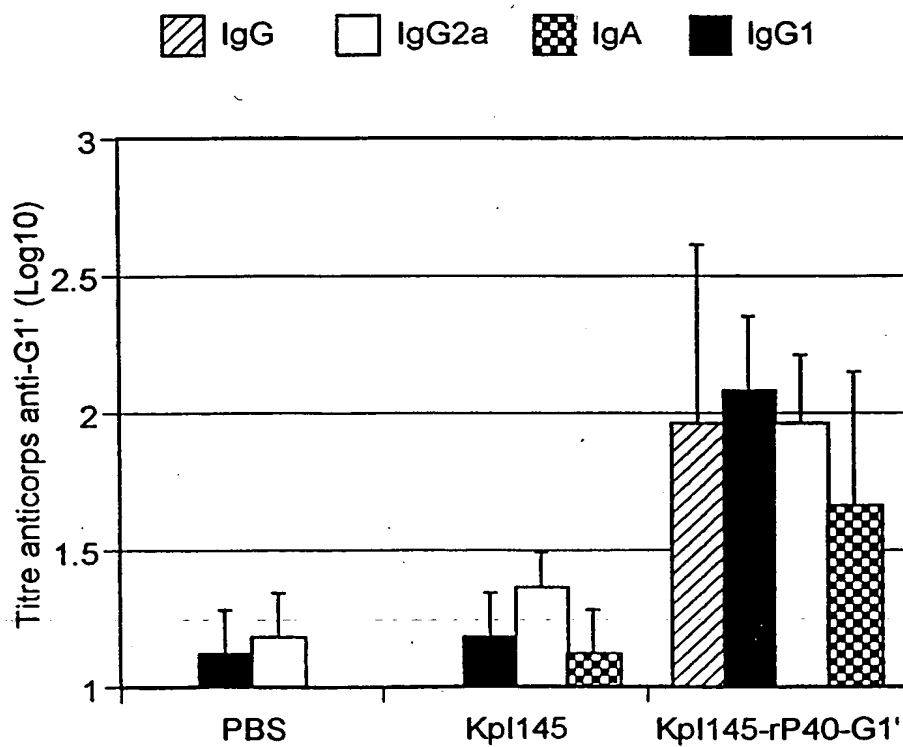


FIGURE 10

LISTE DE SÉQUENCES

Information pour la SEQ ID NO : 1 rP40

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 344 acides aminés, 1032 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

1 12
 N - Met Lys Ala Ile Phe Val Leu Asn Ala Ala Pro Lys
 5'- ATG AAA GCA ATT TTC GTA CTG AAT GCG GCT CCG AAA
 30
 Asp Asn Thr Trp Tyr Ala Gly Gly Lys Leu Gly Trp Ser Gln Tyr His Asp Thr
 GAT AAC ACC TGG TAT GCA GGT GGT AAA CTG GGT TGG TCC CAG TAT CAC GAC ACC
 48
 Gly Phe Tyr Gly Asn Gly Phe Gln Asn Asn Asn Gly Pro Thr Arg Asn Asp Gln
 GGT TTC TAC GGT AAC GGT TTC CAG AAC AAC AAC GGT CCG ACC CGT AAC GAT CAG
 66
 Leu Gly Ala Gly Ala Phe Gly Gly Tyr Gln Val Asn Pro Tyr Leu Gly Phe Glu
 CTT GGT GCT GGT GCG TTC GGT GGT TAC CAG GTT AAC CCG TAC CTC GGT TTC GAA
 84
 Met Gly Tyr Asp Trp Leu Gly Arg Met Ala Tyr Lys Gly Ser Val Asp Asn Gly
 ATG GGT TAT GAC TGG CTG GGC CGT ATG GCA TAT AAA GGC AGC GTT GAC AAC GGT
 102
 Ala Phe Lys Ala Gln Gly Val Gln Leu Thr Ala Lys Leu Gly Tyr Pro Ile Thr
 GCT TTC AAA GCT CAG GGC GTT CAG CTG ACC GCT AAA CTG GGT TAC CCG ATC ACT
 120
 Asp Asp Leu Asp Ile Tyr Thr Arg Leu Gly Gly Met Val Trp Arg Ala Asp Ser
 GAC GAT CTG GAC ATC TAC ACC CGT CTG GGC GGC ATG GTT TGG CCG GCT GAC TCC
 138
 Lys Gly Asn Tyr Ala Ser Thr Gly Val Ser Arg Ser Glu His Asp Thr Gly Val
 AAA GGC AAC TAC GCT TCT ACC GGC GTT TCC CGT AGC GAA CAC GAC ACT GGC GTT
 156
 Ser Pro Val Phe Ala Gly Gly Val Glu Trp Ala Val Thr Arg Asp Ile Ala Thr
 TCC CCA GTA TTT GCT GGC GGC GTA GAG TGG GCT GTT ACT CGT GAC ATC GCT ACC
 174
 Arg Leu Glu Tyr Gln Trp Val Asn Asn Ile Gly Asp Ala Gly Thr Val Gly Thr
 CGT CTG GAA TAC CAG TGG GTT AAC AAC ATC GGC GAC GCG GGC ACT GTG GGT ACC
 192
 Arg Pro Asp Asn Gly Met Leu Ser Leu Gly Val Ser Tyr Arg Phe Gly Gln Glu
 CGT CCT GAT AAC GGC ATG CTG AGC CTG GGC GTT TCC TAC CCG TTC GGT CAG GAA
 210
 Asp Ala Ala Pro Val Val Ala Pro Ala Pro Ala Pro Ala Pro Glu Val Ala Thr
 GAT GCT GCA CCG GTT GTT GCT CCG GCT CCG GCT CCG GCT CCG GAA GTG GCT ACC
 228
 Lys His Phe Thr Leu Lys Ser Asp Val Leu Phe Asn Phe Asn Lys Ala Thr Leu
 AAG CAC TTC ACC CTG AAG TCT GAC GTT CTG TTC AAC TTC AAC AAA GCT ACC CTG
 246
 Lys Pro Glu Gly Gln Gln Ala Leu Asp Gln Leu Tyr Thr Gln Leu Ser Asn Met
 AAA CCG GAA GGT CAG CAG GCT CTG GAT CAG CTG TAC ACT CAG CTG AGC AAC ATG
 264
 Asp Pro Lys Asp Gly Ser Ala Val Val Leu Gly Tyr Thr Asp Arg Ile Gly Ser
 GAT CCG AAA GAC GGT TCC GCT GTT GTT CTG GGC TAC ACC GAC CCG ATC GGT TCC

282

Glu Ala Tyr Asn Gln Gln Leu Ser Glu Lys Arg Ala Gln Ser Val Val Asp Tyr
 GAA GCT TAC AAC CAG CAG CTG TCT GAG AAA CGT GCT CAG TCC GTC GTT GAC TAC

300

Leu Val Ala Lys Gly Ile Pro Ala Gly Lys Ile Ser Ala Arg Gly Met Gly Glu
 CTG GTT GCT AAA GGC ATC CCG GCT GGC AAA ATC TCC GCT CGC GGC ATG GGT GAA

318

Ser Asn Pro Val Thr Gly Asn Thr Cys Asp Asn Val Lys Ala Arg Ala Ala Leu
 TCC AAC CCG GTT ACT GGC AAC ACC TGT GAC AAC GTG AAA GCT CGC GCT GCC CTG

336

Ile Asp Cys Leu Ala Pro Asp Arg Arg Val Glu Ile Glu Val Lys Gly Tyr Lys
 ATC GAT TGC CTG GCT CCG GAT CGT CGT GTA GAG ATC GAA GTT AAA GGC TAC AAA

344

Glu Val Val Thr Gln Pro Gln Ala
 GAA GTT GTA ACT CAG CCT CAG GCT

Information pour la SEQ ID NO : 2 G2A

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 101 acides aminés, 303 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

130

N - Thr Val Lys Thr Lys Asn Thr Thr Thr Thr Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys
 5'- ACC GTG AAA ACC AAA APC ACC ACG ACC ACC CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA
 150

Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe
 CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC AAA CCG APC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC
 171 173 176 182 186

Val Pro Cys Ser Ile Cys Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys Arg Ile Pro Asn
 GTG CCG TGC AGC ATC TGC AGC APC APC CCG ACC TGC TGG GCG ATC TGC AAA CGT ATC CCG APC
 192

Lys Lys Pro Gly Lys Lys Thr Thr Thr Lys Pro Thr Lys Lys Pro Thr Phe Lys Thr Thr Lys
 AAA AAA CCG GGC AAA AAA ACC ACG ACC AAA CCG ACC AAA AAA CCG ACC TTC AAA ACC ACC AAA
 213 230

Lys Asp His Lys Pro Gln Thr Thr Lys Pro Lys Glu Val Pro Thr Thr Lys Pro - C
 AAA GAT CAT AAA CCG CAG ACC ACC AAA CCG AAA GAA GTG CCG ACC ACC AAA CCG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 3 G2B

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 101 acides aminés, 303 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

130

N - Thr Ala Gln Thr Lys Gly Arg Ile Thr Thr Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys
 5'- ACC GCG CAG ACC AAA GGC CGT ATC ACC ACC AGC ACC CAG ACC APC AAA CCG AGC ACC AAA
 150

Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe
 AGC CGT AGC AAA APC CCG CCG AAA AAA CCG AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC

[illegible]

Information pour la SEQ ID NO : 4 G2AδCys

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 101 acides aminés, 303 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : protéine

130																						
N - Thr	Val	Lys	Thr	Lys	Asn	Thr	Thr	Thr	Thr	Gln	Thr	Gln	Pro	Ser	Lys	Pro	Thr	Thr	Lys			
5'- ACC	GTC	AAA	ACC	AAA	AAC	ACC	ACG	ACC	ACC	CAG	ACC	CAG	CCG	AGC	AAA	CCG	ACC	ACC	AAA			
150																						
Gln	Arg	Gln	Asn	Lys	Pro	Pro	Asn	Lys	Pro	Asn	Asn	Asp	Phe	His	Phe	Glu	Val	Phe	Asn	Phe		
CAG	CGT	CAG	AAC	AAA	CCG	CCG	AAC	AAA	CCG	AAC	AAC	GAT	TTC	CAT	TTC	GAA	GTG	TTC	AAC	TTC		
171	173			176						182					186							
Val	Pro	Ser	Ser	Ile	Cys	Ser	Asn	Asn	Pro	Thr	Cys	Trp	Ala	Ile	Ser	Lys	Arg	Ile	Pro	Asn		
GTG	CCG	AGC	AGC	ATC	TGC	AGC	AAC	AAC	CCG	ACC	TGC	TGG	GCG	ATC	AGC	AAA	CGT	ATC	CCG	AAC		
192																						
Lys	Lys	Pro	Gly	Lys	Lys	Thr	Thr	Thr	Lys	Pro	Thr	Lys	Lys	Pro	Thr	Phe	Lys	Thr	Thr	Lys		
AAA	AAA	CCG	GGC	AAA	AAA	ACC	ACG	ACC	AAA	CCG	ACC	AAA	AAA	CCG	ACC	TTC	AAA	ACC	ACC	AAA		
213																	230					
Lys	Asp	His	Lys	Pro	Gln	Thr	Thr	Lys	Pro	Lys	Glu	Val	Pro	Thr	Thr	Lys	Pro	- C				
AAA	GAT	CAT	AAA	CCG	CAG	ACC	ACC	AAA	CCG	AAA	GAA	GTG	CCG	ACC	ACC	AAA	CCG	- 3'				

Information pour la SEQ ID NO : 5 G2BδCys

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 101 acides aminés, 303 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : protéine

130
N - Thr Ala Gln Thr Lys Gly Arg Ile Thr Thr Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys
5'- ACC GCG CAG ACC AAA GGC CGT ATC ACC ACC AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA
150
Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe
AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC
171 173 176 182 186
Val Pro Ser Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys Thr Ile Pro Ser
GTG CCC AGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG CTG TGC AAA AGC ATC AGC AAA ACC ATC CCG AGC

192

Asn Lys Pro Lys Lys Lys Pro Thr Ile Lys Pro Thr Asn Lys Pro Thr Thr Lys Thr Thr Asn
 AAC AAA CCG AAA AAG AAA CCG ACC ATC AAA CCG ACC AAC AAA CCG ACC ACC AAA ACC ACC AAC

213

230

Lys Arg Asp Pro Lys Thr Pro Ala Lys Met Pro Lys Lys Glu Ile Ile Thr Asn - C
 AAA CGT GAT CCG AAA ACC CCG GCG AAA ATG CCG AAG AAG GAA ATC ATC ACC AAC - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 6 G1ACys

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 14 acides aminés, 42 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : peptide

174 176 182 186 187
 N - Ser Ile Cys Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys - C
 5'- AGC ATC TGC AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC TGC AAA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 7 G1BCys

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 14 acides aminés, 42 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : peptide

174 176 182 186 187
 N - Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys - C
 5'- AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG CTG TGC AAA AGC ATC TGC AAA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 8 G1A

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 14 acides aminés, 42 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : peptide

174 176 182 186 187
 N - Ser Ile Cys Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Ser Lys - C
 5'- AGC ATC TGC AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC AGC AAA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 9 G1B

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 14 acides aminés, 42 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : peptide

174 176 182 186 187
 N - Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys - C
 5'- AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG CTG TGC AAA AGC ATC AGC AAA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 10 G1'A

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 14 acides aminés
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

174 176 182 186 187
N - Ser Ile Asp Ser Asn Asn Pro Thr Orn Trp Ala Ile Cys Lys - C

Information pour la SEQ ID NO : 11 G1'B

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 14 acides aminés
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

174 176 182 186 187
N - Ser Ile Asp Gly Asn Asn Gln Leu Orn Lys Ser Ile Cys Lys - C

Information pour la SEQ ID NO : 12 G1'AδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 14 acides aminés
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

174 176 182 186 187
N - Ser Ile Asp Ser Asn Asn Pro Thr Orn Trp Ala Ile Ser Lys - C

Information pour la SEQ ID NO : 13 G1'BδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 14 acides aminés
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

174 176 182 186 187
N - Ser Ile Asp Gly Asn Asn Gln Leu Orn Lys Ser Ile Ser Lys - C

Information pour la SEQ ID NO : 14 G2AδCF

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 101 acides aminés, 303 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : protéine

130

N - Thr Val Lys Thr Lys Asn Thr Thr Thr Thr Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys
5'- ACC GTG AAA ACC AAA AAC ACC ACG ACC ACC CAG ACC CAG CCG ACC AAA CCG ACC ACC AAA

150 163 165 168 170
 Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn Lys Pro Asn Asn Asp Ser His Ser Glu Val Ser Asn Ser
 CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC AAA CCG AAC AAC GAT TCC CAT TCC GAA GIG TCC AAC TCC
 171 173 176 182 186
 Val Pro Ser Ser Ile Cys Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Ser Lys Arg Ile Pro Asn
 GTG CCG AGC AGC ATC TGC AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC AGC AAA CGT ATC CCG AAC
 192
 Lys Lys Pro Gly Lys Lys Thr Thr Thr Lys Pro Thr Lys Lys Pro Thr Phe Lys Thr Thr Lys
 AAA AAA CCG GGC AAA AAA ACC ACG ACC AAA CCG ACC AAA AAA CCG ACC TTC AAA ACC ACC AAA
 213 230
 Lys Asp His Lys Pro Gln Thr Thr Lys Pro Lys Glu Val Pro Thr Thr Lys Pro - C
 AAA GAT CAT AAA CCG CAG ACC ACC AAA CCG AAA GAA GTG CCG ACC ACC AAA CCG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 15 G4A

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 17 acides aminés, 51 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : peptide

171 173 176 182 186 187
 N - Val Pro Cys Ser Ile Cys Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys - C
 5' - GIG CCG TGC AGC ATC TGC AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC TGC AAA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 16 G4AδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 17 acides aminés 51 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : peptide

171 173 176 182 186 187
 N - Val Pro Ser Ser Ile Cys Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Ser Lys - C
 5' - GIG CCG AGC AGC ATC TGC AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC AGC AAA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 17 G4B

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 17 acides aminés, 51 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : peptide

171 173 176 182 186 187
 N - Val Pro Cys Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys - C
 5' -GIG CCC TGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG CTG TGC AAA AGC ATC TGC AAA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 18 G4BδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 17 acides aminés, 51 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple

CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

171 173 176 182 186 187
N - Val Pro Ser Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys - C
5' -GTG CCC AGC AGC ATC TGC CGC AAC AAC CAG CTG TGC AAA AGC ATC AGC AAA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 19 G4'A

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 17 acides aminés
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

171 173 176 182 186 187
N - Val Pro Asp Ser Ile Asp Ser Asn Asn Pro Thr Orn Trp Ala Ile Orn Lys - C

Information pour la SEQ ID NO : 20 G4'AδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 17 acides aminés
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

171 173 176 182 186 187
N - Val Pro Ser Ser Ile Asp Ser Asn Asn Pro Thr Orn Trp Ala Ile Ser Lys - C

Information pour la SEQ ID NO : 21 G4'B

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 17 acides aminés
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

171 173 176 182 186 187
N - Val Pro Asp Ser Ile Asp Gly Asn Asn Gln Leu Orn Lys Ser Ile Orn Lys - C

Information pour la SEQ ID NO : 22 G4'BδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 17 acides aminés
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

171 173 176 182 186 187
N - Val Pro Ser Ser Ile Asp Gly Asn Asn Gln Leu Orn Lys Ser Ile Ser Lys - C

Information pour la SEQ ID NO : 23 G200A

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 61 acides aminés, 183 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple

CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
 5'- CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
 158 173 176
 Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys
 AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG TGC AGC ATC TGC
 177 182 186
 Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys Arg Ile Pro Asn Lys Lys Pro Gly
 AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC TGC AAA CGT ATC CCG AAC AAA AAA CCG GGC
 196 200
 Lys Lys Thr Thr Thr - C
 AAA AAA ACC ACG ACC - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 24 G198A

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 59 acides aminés, 177 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
 5'- CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
 158 173 176
 Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys
 AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG TGC AGC ATC TGC
 177 182 186
 Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys Arg Ile Pro Asn Lys Lys Pro Gly
 AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC TGC AAA CGT ATC CCG AAC AAA AAA CCG GGC
 196 198
 Lys Lys Thr - C
 AAA AAA ACC - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 25 G196A

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 57 acides aminés, 171 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
 5'- CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
 158 173 176
 Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys
 AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG TGC AGC ATC TGC
 177 182 186
 Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys Arg Ile Pro Asn Lys Lys Pro Gly
 AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC TGC AAA CGT ATC CCG AAC AAA AAA CCG GGC

196

Lys - C

AAA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 26 G194A

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 55 acides aminés, 165 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140

N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
 5'- CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
 158 173 176
 Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys
 AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG TGC AGC ATC TGC
 177 182 186 194
 Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys Arg Ile Pro Asn Lys Lys Pro - C
 AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC TGC AAA CGT ATC CCG AAC AAA AAA CCG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 27 G192A

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 52 acides aminés, 159 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140

N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
 5'- CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
 158 173 176
 Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys
 AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG TGC AGC ATC TGC
 177 182 186 192
 Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Cys Lys Arg Ile Pro Asn Lys - C
 AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC TGC AAA CGT ATC CCG AAC AAA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 28 G6A

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 51 acides aminés, 153 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140

N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
 5'- CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
 158 173 176
 Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys
 AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG TGC AGC ATC TGC

Information pour la SEQ ID NO : 29 G7A

158														173				
N -	Lys	Pro	Asn	Asn	Asp	Phe	His	Phe	Glu	Val	Phe	Asn	Phe	Val	Pro	Cys	Ser	Ile
5'-	AAA	CCG	AAC	AAC	GAT	TTC	CAT	TTC	GAA	GIG	TTC	AAC	TTC	GIG	CCG	TGC	AGC	ATC
176						182				186				190				
Cys	Ser	Asn	Asn	Pro	Thr	Cys	Trp	Ala	Ile	Cys	Lys	Arg	Ile	Pro	-	C		
TGC	AGC	AAC	AAC	CCG	ACC	TGC	TGG	GCG	ATC	TGC	AAA	CGT	ATC	CCG	-	3'		

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 61 acides aminés, 183 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : protéine

Information pour la SEQ ID NO : 31 G198AδC

140
N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
5' - CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
158
Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys
AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG AGC AGC ATC TGC
173 176

Information pour la SEQ ID NO : 32 G196AδC

[illegible]

Information pour la SEQ ID NO : 33 G194AδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 55 acides aminés, 165 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : protéine

140																		
N -	Gln	Thr	Gln	Pro	Ser	Lys	Pro	Thr	Thr	Lys	Gln	Arg	Gln	Asn	Lys	Pro	Pro	Asn
5'-	CAG	ACC	CAG	CCG	AGC	AAA	CCG	ACC	ACC	AAA	CAG	CGT	CAG	AAC	AAA	CCG	CCG	AAC
158															173			176
Lys	Pro	Asn	Asn	Asp	Phe	His	Phe	Glu	Val	Phe	Asn	Phe	Val	Pro	Ser	Ser	Ile	Cys
AAA	CCG	AAC	AAC	GAT	TTC	CAT	TTC	GAA	GIG	TTC	AAC	TTC	GIG	CCG	AGC	AGC	ATC	TGC
177					182				186								194	
Ser	Asn	Asn	Pro	Thr	Cys	Trp	Ala	Ile	Ser	Lys	Arg	Ile	Pro	Asn	Lys	Lys	Pro	- C
AGC	AAC	AAC	CCG	ACC	TGC	TGG	GCG	ATC	AGC	AAA	CGT	ATC	CCG	AAC	AAA	AAA	CCG	- 3'

Information pour la SEQ ID NO : 34 G192AΔC

```

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 53 acides aminés, 159 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : protéine

```


140
 N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
 5'- CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
 158 173 176
 Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys
 AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG AGC AGC ATC TGC
 177 182 186 192
 Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Ser Lys Arg Ile Pro Asn Lys - C
 AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC AGC AAA CGT ATC CCG AAC AAA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 35 G6AδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 51 acides aminés, 153 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Gln Thr Gln Pro Ser Lys Pro Thr Thr Lys Gln Arg Gln Asn Lys Pro Pro Asn
 5'- CAG ACC CAG CCG AGC AAA CCG ACC ACC AAA CAG CGT CAG AAC AAA CCG CCG AAC
 158 173 176
 Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys
 AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG AGC AGC ATC TGC
 177 182 186 190
 Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Ser Lys Arg Ile Pro - C
 AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC AGC AAA CGT ATC CCG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 36 G7AδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 33 acides aminés, 99 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

158 173
 N - Lys Pro Asn Asn Asp Phe His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile
 5'- AAA CCG AAC AAC GAT TTC CAT TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG AGC AGC ATC
 176 182 186 190
 Cys Ser Asn Asn Pro Thr Cys Trp Ala Ile Ser Lys Arg Ile Pro - C
 TGC AGC AAC AAC CCG ACC TGC TGG GCG ATC AGC AAA CGT ATC CCG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 37 G200B

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 61 acides aminés, 183 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
 5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG

160 173 176
 Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
 AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC TGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
 182 186 200
 Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys Thr Ile Pro Ser Asn Lys Pro Lys Lys Lys Pro Thr Ile- C
 CTG TGC AAA AGC ATC TGC AAA ACC ATC CCG AGC AAC AAA CCG AAA AAG AAA CCG ACC ATC- 3'

Information pour la SEQ ID NO : 38 G198B

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 59 acides aminés, 177 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
 5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
 160 173 176
 Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
 AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC TGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
 182 186 198
 Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys Thr Ile Pro Ser Asn Lys Pro Lys Lys Lys Pro - C
 CTG TGC AAA AGC ATC TGC AAA ACC ATC CCG AGC AAC AAA CCG AAA AAG AAA CCG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 39 G196B

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 57 acides aminés, 171 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
 5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
 160 173 176
 Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
 AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC TGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
 182 186 196
 Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys Thr Ile Pro Ser Asn Lys Pro Lys Lys - C
 CTG TGC AAA AGC ATC TGC AAA ACC ATC CCG AGC AAC AAA CCG AAA AAG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 40 G194B

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 55 acides aminés, 165 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
 5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG

160 173 176
 Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
 AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC TGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
 182 186 194
 Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys Thr Ile Pro Ser Asn Lys Pro - C
 CTG TGC AAA AGC ATC TGC AAA ACC ATC CCG AGC AAC AAA CCG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 41 G192B

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 53 acides aminés, 159 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
 5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
 160 173 176
 Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
 AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC TGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
 182 186 192
 Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys Thr Ile Pro Ser Asn - C
 CTG TGC AAA AGC ATC TGC AAA ACC ATC CCG AGC AAC - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 42 G6B

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 51 acides aminés, 153 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
 5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
 160 173 176
 Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
 AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC TGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
 182 186 190
 Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys Thr Ile Pro - C
 CTG TGC AAA AGC ATC TGC AAA ACC ATC CCG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 43 G7B

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 33 acides aminés, 99 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

158 173 176
 N - Lys Pro Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Cys Ser Ile Cys Gly
 5'- AAA CCG AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC TGC AGC ATC TGC GGC

182 186 190
 Asn Asn Gln Leu Cys Lys Ser Ile Cys Lys Thr Ile Pro - C
 AAC AAC CAG CTG TGC AAA AGC ATC TGC AAA ACC ATC CCG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 44 G200BdC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 61 acides aminés, 183 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
 5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
 160 173 176
 Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
 AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC AGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
 182 186 200
 Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys Thr Ile Pro Ser Asn Lys Pro Lys Lys Lys Pro Thr Ile- C
 CTG TGC AAA AGC ATC AGC AAA ACC ATC CCG AGC AAC AAA CCG AAA AAG AAA CCG ACC ATC- 3'

Information pour la SEQ ID NO : 45 G198BdC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 59 acides aminés, 177 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
 5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
 160 173 176
 Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
 AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC AGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
 182 186 198
 Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys Thr Ile Pro Ser Asn Lys Pro Lys Lys Lys Pro - C
 CTG TGC AAA AGC ATC AGC AAA ACC ATC CCG AGC AAC AAA CCG AAA AAG AAA CCG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 46 G196BdC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 57 acides aminés, 171 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
 5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
 160 173 176
 Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
 AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC AGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG

182 186 196
 Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys Thr Ile Pro Ser Asn Lys Pro Lys Lys - C
 CTG TGC AAA AGC ATC ACC AAA ACC ATC CCG ACC AAC AAA CCG AAA AAG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 47 G194B8C

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 55 acides aminés, 165 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
 5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
 160 173 176
 Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
 AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC AGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
 182 186 194
 Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys Thr Ile Pro Ser Asn Lys Pro - C
 CTG TGC AAA AGC ATC ACC AAA ACC ATC CCG ACC AAC AAA CCG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 48 G192B8C

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 53 acides aminés, 159 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
 5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
 160 173 176
 Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
 AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC AGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG
 182 186 192
 Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys Thr Ile Pro Ser Asn - C
 CTG TGC AAA AGC ATC ACC AAA ACC ATC CCG ACC AAC - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 49 G6B8C

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 51 acides aminés, 153 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Ser Thr Gln Thr Asn Lys Pro Ser Thr Lys Ser Arg Ser Lys Asn Pro Pro Lys Lys Pro
 5'- AGC ACC CAG ACC AAC AAA CCG AGC ACC AAA AGC CGT AGC AAA AAC CCG CCG AAA AAA CCG
 160 173 176
 Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys Gly Asn Asn Gln
 AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCC AGC AGC ATC TGC GGC AAC AAC CAG

182 186 190
Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys Thr Ile Pro - C
CTG TGC AAA AGC ATC AGC AAA ACC ATC OCG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 50 G7BδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 33 acides aminés, 99 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : protéine

158173176
 N - Lys Pro Lys Asp Asp Tyr His Phe Glu Val Phe Asn Phe Val Pro Ser Ser Ile Cys Gly
 5'- AAA CCG AAA GAT GAT TAC CAC TTC GAA GTG TTC AAC TTC GTG CCG AGC AGC ATC TGC GGC
182186190
 Asn Asn Gln Leu Cys Lys Ser Ile Ser Lys Thr Ile Pro - C
 AAC AAC CAG CTG TGC AAA AGC ATC AGC AAA ACC ATC CCG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 51 G2V

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 101 acides aminés, 303 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : protéine

130

N - Gln Asn Arg Lys Ile Lys Gly Gln Ser Thr Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn
5'- CAA AAG AGA AAA ATC AAA GGT CAA TCA ACA CTA CCA GGC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT
150

Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr
CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT
171 173 176 182 186

Val Pro Cys Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu Ala Cys Leu Ser Leu Cys His Ile Glu Thr Glu
GTT OCC TGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT ATT GAG ACG GAA
192

Arg Ala Pro Ser Arg Ala Pro Thr Ile Thr Leu Lys Lys Thr Pro Lys Pro Lys Thr Thr Lys
AGA GCA CCA AGC AGA GCA CCA ACA ATC ACC CTC AAA AAG ACA CCA AAA CCA AAA ACC ACA AAA
213 230

Lys Pro Thr Lys Thr Thr Ile His His Arg Thr Ser Pro Glu Thr Lys Leu Gln - C
AAG CCA ACC AAG ACA ACA ATC CAT CAC AGA ACC AGC CCA GAA ACC AAA CTG CAA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 52 G2VδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 101 acides aminés, 303 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : protéine

130
N - Gln Asn Arg Lys Ile Lys Gly Gln Ser Thr Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn
5'- CAA AAC AGA AAA ATC AAA GGT CAA TCA ACA CTA CCA GGC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT

150

Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr
 OCA TCA GGA AGC ATC OCA OCA GAA AAC CAT CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC OCC TAT
 171 173 176 182 186
 Val Pro Ser Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu Ala Cys Leu Ser Leu Ser His Ile Glu Thr Glu
 GIT OCC AGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT ATT GAG ACG GAA
 192
 Arg Ala Pro Ser Arg Ala Pro Thr Ile Thr Leu Lys Lys Thr Pro Lys Pro Lys Thr Thr Lys
 AGA GCA OCA AGC AGA GCA OCA ACA ATC ACC CTC AAA AAG ACA OCA AAA OCA AAA ACC ACA AAA
 213 230
 Lys Pro Thr Lys Thr Thr Ile His His Arg Thr Ser Pro Glu Thr Lys Leu Gln - C
 AAG OCA ACC AAG ACA ACA ATC CAT CAC AGA ACC AGC OCA GAA ACC AAA CTG CAA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 53 G200V

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 61 acides aminés, 183 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140

N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
 5'- CTA OCA GGC ACA AGA AAA OCA OCA ATT AAT OCA TCA GGA AGC ATC OCA OCA GAA AAC CAT
 160 173 176
 Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Cys Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
 CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC OCC TAT GIT OCC TGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
 182 186 200
 Ala Cys Leu Ser Leu Cys His Ile Glu Thr Glu Arg Ala Pro Ser Arg Ala Pro Thr Ile - C
 GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT ATT GAG ACG GAA AGA GCA OCA AGC AGA GCA OCA ACA ATC - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 54 G198V

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 59 acides aminés, 177 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140

N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
 5'- CTA OCA GGC ACA AGA AAA OCA OCA ATT AAT OCA TCA GGA AGC ATC OCA OCA GAA AAC CAT
 160 173 176
 Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Cys Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
 CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC OCC TAT GIT OCC TGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
 182 186 198
 Ala Cys Leu Ser Leu Cys His Ile Glu Thr Glu Arg Ala Pro Ser Arg Ala Pro - C
 GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT ATT GAG ACG GAA AGA GCA OCA AGC AGA GCA OCA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 55 G196V

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 57 acides aminés, 171 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple

CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : protéine

140

N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
5'- CTA CCA GGC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT
160 173 176
Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Cys Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC TGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
182 186 196
Ala Cys Leu Ser Leu Cys His Ile Glu Thr Glu Arg Ala Pro Ser Arg - C
GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT ATT GAG ACG GAA AGA GCA CCA AGC AGA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 56 G194V

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 55 acides aminés, 165 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : protéine

140

N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
5'- CTA CCA GGC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT
160 173 176
Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Cys Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC TGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
182 186 194
Ala Cys Leu Ser Leu Cys His Ile Glu Thr Glu Arg Ala Pro - C
GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT ATT GAG ACG GAA AGA GCA CCA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 57 G192V

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 53 acides aminés, 159 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : protéine

140

N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
5'- CTA CCA GGC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT
160 173 176
Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Cys Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC TGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
182 186 192
Ala Cys Leu Ser Leu Cys His Ile Glu Thr Glu Arg - C
GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT ATT GAG ACG GAA AGA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 58 G6V

LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 51 acides aminés, 153 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire

TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
 5'- CTA OCA GGC ACA AGA AAA OCA OCA ATT AAT OCA TCA GGA AGC ATC OCA OCA GAA AAC CAT
 160 173 176
 Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Cys Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
 CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC TGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
 182 186 190
 Ala Cys Leu Ser Leu Cys His Ile Glu Thr - C
 GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT ATT GAG ACG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 59 G7V

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 33 acides aminés, 99 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

158 173 176
 N - Asn His Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Cys Ser Thr Cys
 5'- AAC CAT CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC TGC AGT ACA TGT
 182 186 190
 Glu Gly Asn Leu Ala Cys Leu Ser Leu Cys His Ile Glu Thr - C
 GAA GGT AAT CTT GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT ATT GAG ACG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 60 G200VδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 61 acides aminés, 183 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
 5'- CTA OCA GGC ACA AGA AAA OCA OCA ATT AAT OCA TCA GGA AGC ATC OCA OCA GAA AAC CAT
 160 173 176
 Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Ser Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
 CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC AGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
 182 186 200
 Ala Cys Leu Ser Leu Ser His Ile Glu Thr Glu Arg Ala Pro Ser Arg Ala Pro Thr Ile - C
 GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT ATT GAG ACG GAA AGA GCA OCA AGC AGA GCA OCA ACA ATC - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 61 G198VδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 59 acides aminés, 177 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
 5'- CTA OCA GOC ACA AGA AAA OCA OCA ATT AAT OCA TCA GGA AGC ATC OCA OCA GAA AAC CAT
 160 173 176
 Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Ser Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
 CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC AGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
 182 186 198
 Ala Cys Leu Ser Leu Ser His Ile Glu Thr Glu Arg Ala Pro Ser Arg Ala Pro - C
 GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT ATT GAG AGG GAA AGA GCA OCA AGC AGA GCA OCA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 62 G196VδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 57 acides aminés, 171 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
 5'- CTA OCA GOC ACA AGA AAA OCA OCA ATT AAT OCA TCA GGA AGC ATC OCA OCA GAA AAC CAT
 160 173 176
 Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Ser Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
 CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC AGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
 182 186 196
 Ala Cys Leu Ser Leu Ser His Ile Glu Thr Glu Arg Ala Pro Ser Arg - C
 GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT ATT GAG AGG GAA AGA GCA OCA AGC AGA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 63 G194VδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 55 acides aminés, 165 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140
 N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
 5'- CTA OCA GOC ACA AGA AAA OCA OCA ATT AAT OCA TCA GGA AGC ATC OCA OCA GAA AAC CAT
 160 173 176
 Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Ser Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
 CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC AGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
 182 186 194
 Ala Cys Leu Ser Leu Ser His Ile Glu Thr Glu Arg Ala Pro - C
 GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT ATT GAG AGG GAA AGA GCA OCA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 64 G192VδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 53 acides aminés, 159 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140

N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
 5'- CTA CCA GCC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT
 160 173 176
 Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Ser Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
 CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC AGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
 182 186 192
 Ala Cys Leu Ser Leu Ser His Ile Glu Thr Glu Arg - C
 GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT ATT GAG ACG GAA AGA - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 65 G6VδC

LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 51 acides aminés, 153 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

140

N - Leu Pro Ala Thr Arg Lys Pro Pro Ile Asn Pro Ser Gly Ser Ile Pro Pro Glu Asn His
 5'- CTA CCA GCC ACA AGA AAA CCA CCA ATT AAT CCA TCA GGA AGC ATC CCA CCA GAA AAC CAT
 160 173 176
 Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Ser Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu
 CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC AGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT
 182 186 190
 Ala Cys Leu Ser Leu Ser His Ile Glu Thr - C
 GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT ATT GAG ACG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 66 G7VδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 33 acides aminés, 99 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : protéine

158

N - Asn His Gln Asp His Asn Asn Phe Gln Thr Leu Pro Tyr Val Pro Ser Ser Thr Cys
 5'- AAC CAT CAA GAC CAC AAC AAC TTC CAA ACA CTC CCC TAT GTT CCC AGC AGT ACA TGT
 182 186 190
 Glu Gly Asn Leu Ala Cys Leu Ser Leu Ser His Ile Glu Thr - C
 GAA GGT AAT CTT GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT ATT GAG ACG - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 67 G4V

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
 LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 17 acides aminés, 51 nucléotides
 NOMBRE DE BRINS : simple
 CONFIGURATION : linéaire
 TYPE DE MOLECULE : peptide

171

173

176

182

186 187

N - Val Pro Cys Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu Ala Cys Leu Ser Leu Cys His - C
 5'- GTT CCC TGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 68 G4V δ C

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 17 acides aminés, 51 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

171 173 176 182 186 187
N - Val Pro Ser Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu Ala Cys Leu Ser Leu Ser His - C
5' - GTT CCC AGC AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 69 G4'V

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 17 acides aminés
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

171 173 176 182 186 187
N - Val Pro Asp Ser Thr Asp Glu Gly Asn Leu Ala Orn Leu Ser Leu Orn His - C

Information pour la SEQ ID NO : 70 G4'V δ C

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 17 acides aminés
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

171 173 176 182 186 187
N - Val Pro Ser Ser Thr Asp Glu Gly Asn Leu Ala Orn Leu Ser Leu Ser His - C

Information pour la SEQ ID NO : 71 GlV

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 14 acides aminés, 42 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

174 176 182 186 187
N - Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu Ala Cys Leu Ser Leu Cys His - C
5' - AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT GCA TGC TTA TCA CTC TGC CAT - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 72 GlV δ C

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés et nucléotides
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 14 acides aminés, 42 nucléotides
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

174 176 182 186 187
N - Ser Thr Cys Glu Gly Asn Leu Ala Cys Leu Ser Leu Ser His - C
5' - AGT ACA TGT GAA GGT AAT CTT GCA TGC TTA TCA CTC AGC CAT - 3'

Information pour la SEQ ID NO : 73 G1'VδC

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 14 acides aminés
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

174 176 182 186 187
N - Ser Thr Asp Glu Gly Asn Leu Ala Orn Leu Ser Leu Ser His - C

Information pour la SEQ ID NO : 74 G1'

TYPE DE SEQUENCE : acides aminés
LONGUEUR DE LA SEQUENCE : 15 acides aminés
NOMBRE DE BRINS : simple
CONFIGURATION : linéaire
TYPE DE MOLECULE : peptide

174 176 182 186 187
N - Ser Ile Asp Ser Asn Asn Pro Thr Orn Trp Ala Ile Ser Lys Cys - C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 99/00703

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

CIB 6 A61K39/385 C07K1/113

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

CIB 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ERDILE L F ET AL: "OspA lipoprotein of <i>Borrelia burgdorferi</i> is a mucosal immunogen and adjuvant" VACCINE, vol. 15, no. 9, june 1997 (1997-06), page 988-995 XP004115364 the whole document	1,9,10
X	RAULY, I. ET AL: "P40: A promising new carrier protein." RESEARCH IN IMMUNOLOGY, (JAN., 1998) VOL. 149, NO. 1, PP. 99. MEETING INFO.: EUROCONFERENCE ON NEW TRENDS IN VACCINE RESEARCH AND DEVELOPMENT: ADJUVANTS, DELIVERY SYSTEMS AND ANTIGEN FORMULATIONS PARIS, FRANCE FEBRUARY 26-28, 1998, XP002116543 the whole document	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 December 1999 (29.12.99)

Date of mailing of the international search report

12 January 2000 (12.01.00)

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 99/00703

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
A	LEVI R ET AL: "Intranasal immunization of mice against influenza with synthetic peptides anchored to proteosomes." VACCINE, (1995 OCT) 13 (14) 1353-9, XP002088713 the whole document	1-20
A	FR 2 748 476 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 14 november 1997 (1997-11-14) the whole document	1-21
A	WO 96 14415 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 17 may 1996 (1996-05-17) cited in the application the whole document	1-21
A	WO 95 27787 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 19 october 1995 (1995-10-19) cited in the application the whole document	1-20
A	VAN DE VERG L L ET AL: "Outer membrane protein of Neisseria meningitidis as a mucosal adjuvant for lipopolysaccharide of Brucella melitensis in mouse and guinea pig intranasal immunization models." INFECTION AND IMMUNITY, (1996 DEC) 64 (12) 5263-8. XP002088714 cited in the application the whole document	1-20
P,X	HAEUW J F ET AL: "The recombinant Klebsiella pneumoniae outer membrane protein OmpA has carrier properties for conjugated antigenic peptides." EUROPEAN JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, (1998 JUL 15) 255 (2) 446-54., XP002116544 the whole document	1-20
X	EP 0 433 225 A (CIBA-GEIGY AG) 19 june 1991 (1991-06-19) page 16, line 32 - line 46	21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR 99/00703

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplementary sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/FR 99/00703

The International Searching Authority found several (groups of) inventions in the international application, namely:

1. Claims: 1-20

Use of an OmpA membrane protein for enhancing immunity with respect to an antigen

2. Claim: 21

Method for renaturation of a protein obtained by recombinant process.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/00703

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2748476 A	14-11-1997	AU 2901997 A CA 2254084 A CN 1221348 A EP 0914152 A WO 9741888 A	26-11-1997 13-11-1997 30-06-1999 12-05-1999 13-11-1997
WO 9614415 A	17-05-1996	FR 2726472 A AU 4119996 A CA 2204510 A EP 0791063 A JP 10508595 T ZA 9509416 A	10-05-1996 31-05-1996 17-05-1996 27-08-1997 25-08-1998 06-06-1996
WO 9527787 A	19-10-1995	FR 2718452 A AU 708856 B AU 2310995 A AU 8955498 A CA 2187083 A EP 0754231 A JP 9511404 T NZ 284500 A	13-10-1995 12-08-1999 30-10-1995 07-01-1999 19-10-1995 22-01-1997 18-11-1997 27-04-1998
EP 433225 A	19-06-1991	AT 178616 T AU 638075 B AU 6701890 A CA 2031430 A DE 69033040 D DE 69033040 T EP 0891985 A ES 2132066 T FI 905956 A JP 3191791 A MX 172600 B NO 301768 B NZ 236333 A PT 96068 A,B SG 52690 A US 5650494 A US 5922846 A	15-04-1999 17-06-1993 13-06-1991 07-06-1991 12-05-1999 09-09-1999 20-01-1999 16-08-1999 07-06-1991 21-08-1991 03-01-1994 08-12-1997 26-03-1992 30-09-1991 28-09-1998 22-07-1997 13-07-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem Internationale No

PCT/FR 99/00703

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K39/385 C07K1/113

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	ERDILE L F ET AL: "OspA lipoprotein of <i>Borrelia burgdorferi</i> is a mucosal immunogen and adjuvant" VACCINE, vol. 15, no. 9, juin 1997 (1997-06), page 988-995 XP004115364 le document en entier	1,9,10
X	RAULY, I. ET AL: "P40: A promising new carrier protein." RESEARCH IN IMMUNOLOGY, (JAN., 1998) VOL. 149, NO. 1, PP. 99. MEETING INFO.: EUROCONFERENCE ON NEW TRENDS IN VACCINE RESEARCH AND DEVELOPMENT: ADJUVANTS, DELIVERY SYSTEMS AND ANTIGEN FORMULATIONS PARIS, FRANCE FEBRUARY 26-28, 1998, XP002116543 le document en entier	1-20
-/-		

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

29 décembre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

12.01.2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Moreau, J

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées ^a
A	LEVI R ET AL: "Intranasal immunization of mice against influenza with synthetic peptides anchored to proteosomes." VACCINE, (1995 OCT) 13 (14) 1353-9, XP002088713 le document en entier ----	1-20
A	FR 2 748 476 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 14 novembre 1997 (1997-11-14) le document en entier ----	1-21
A	WO 96 14415 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 17 mai 1996 (1996-05-17) cité dans la demande le document en entier ----	1-21
A	WO 95 27787 A (PIERRE FABRE MEDICAMENT) 19 octobre 1995 (1995-10-19) cité dans la demande le document en entier ----	1-20
A	VAN DE VERG L L ET AL: "Outer membrane protein of Neisseria meningitidis as a mucosal adjuvant for lipopolysaccharide of Brucella melitensis in mouse and guinea pig intranasal immunization models." INFECTION AND IMMUNITY, (1996 DEC) 64 (12) 5263-8, XP002088714 cité dans la demande le document en entier ----	1-20
P,X	HAEUW J F ET AL: "The recombinant Klebsiella pneumoniae outer membrane protein OmpA has carrier properties for conjugated antigenic peptides." EUROPEAN JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, (1998 JUL 15) 255 (2) 446-54., XP002116544 le document en entier ----	1-20
X	EP 0 433 225 A (CIBA-GEIGY AG) 19 juin 1991 (1991-06-19) page 16, ligne 32 - ligne 46 -----	21

Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n°s se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☐ Les revendications n°s se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n°s sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. ☒ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n°s
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n°s

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant
- ☒ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs (groupes d') inventions dans la demande internationale, à savoir:

1. revendications: 1-20

Utilisation de protéine de membrane OmpA pour améliorer l'immunité vis à vis d'un antigène

2. revendication : 21

Procédé de renaturation d'une protéine obtenue par voie recombinante

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Internationale No

PCT/FR 99/00703

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2748476 A	14-11-1997	AU 2901997 A	26-11-1997
		CA 2254084 A	13-11-1997
		CN 1221348 A	30-06-1999
		EP 0914152 A	12-05-1999
		WO 9741888 A	13-11-1997
WO 9614415 A	17-05-1996	FR 2726472 A	10-05-1996
		AU 4119996 A	31-05-1996
		CA 2204510 A	17-05-1996
		EP 0791063 A	27-08-1997
		JP 10508595 T	25-08-1998
		ZA 9509416 A	06-06-1996
WO 9527787 A	19-10-1995	FR 2718452 A	13-10-1995
		AU 708856 B	12-08-1999
		AU 2310995 A	30-10-1995
		AU 8955498 A	07-01-1999
		CA 2187083 A	19-10-1995
		EP 0754231 A	22-01-1997
		JP 9511404 T	18-11-1997
		NZ 284500 A	27-04-1998
EP 433225 A	19-06-1991	AT 178616 T	15-04-1999
		AU 638075 B	17-06-1993
		AU 6701890 A	13-06-1991
		CA 2031430 A	07-06-1991
		DE 69033040 D	12-05-1999
		DE 69033040 T	09-09-1999
		EP 0891985 A	20-01-1999
		ES 2132066 T	16-08-1999
		FI 905956 A	07-06-1991
		JP 3191791 A	21-08-1991
		MX 172600 B	03-01-1994
		NO 301768 B	08-12-1997
		NZ 236333 A	26-03-1992
		PT 96068 A, B	30-09-1991
		SG 52690 A	28-09-1998
		US 5650494 A	22-07-1997
		US 5922846 A	13-07-1999

m.H

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 39/385, C07K 1/113		A3	(11) Numéro de publication internationale: WO 99/49892
			(43) Date de publication internationale: 7 octobre 1999 (07.10.99)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR99/00703			(81) Etats désignés: AU, BR, CA, CN, JP, MX, US, brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
(22) Date de dépôt international: 26 mars 1999 (26.03.99)			
(30) Données relatives à la priorité: 98/03814 27 mars 1998 (27.03.98) FR			
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE MEDICAMENT [FR/FR]; 45, place Abel Gance, F-92100 Boulogne (FR).			
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): ANDREONI, Christine [FR/FR]; 6, rue des Fusains, F-38280 Villette d'Anthon (FR). RAULY, Isabelle [FR/FR]; 9 bis, allée Boussac, F-81710 Saix (FR). N'GUYEN, Thien [FR/FR]; 7 Les Petits Hutins, Lathoy, F-74160 Saint-Julien-en-Genevois (FR). HAEUW, Jean-François [FR/FR]; Les Jardins de l'Atrium, 8, avenue de Ternier, F-74160 Saint-Julien-en-Genevois (FR). BAUSSANT, Thierry [FR/FR]; 35, rue Jean Jaurès, F-01200 Bellegarde (FR).			
(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).			(88) Date de publication du rapport de recherche internationale: 30 mars 2000 (30.03.00)
(54) Title: USE OF ACTIVE P40 CONJUGATES FOR NASAL DELIVERY			
(54) Titre: UTILISATION DE CONJUGUES P40 ACTIFS PAR VOIE NASALE			
(57) Abstract The invention concerns the use of at least an enterobacteria outer membrane protein A fragment or a Klebsiella membrane protein fragment for preparing a pharmaceutical composition for nasal delivery, to improve a mammal's immunity to an antigen or a hapten.			
(57) Abrégé L'invention concerne l'utilisation d'au moins un fragment d'une protéine de membrane OmpA d'entérobactérie ou de protéine de membrane de Klebsiella pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à être administrée par voie nasale, pour améliorer l'immunité d'un mammifère vis-à-vis d'un antigène ou d'un haptène.			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR 99/00703

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

CIB 6 A61K39/385 C07K1/113

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

CIB 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ERDILE L F ET AL: "OspA lipoprotein of <i>Borrelia burgdorferi</i> is a mucosal immunogen and adjuvant" VACCINE, vol. 15, no. 9, june 1997 (1997-06), page 988-995 XP004115364 the whole document	1,9,10
X	RAULY, I. ET AL: "P40: A promising new carrier protein." RESEARCH IN IMMUNOLOGY, (JAN., 1998) VOL. 149, NO. 1, PP. 99. MEETING INFO.: EUROCONFERENCE ON NEW TRENDS IN VACCINE RESEARCH AND DEVELOPMENT: ADJUVANTS, DELIVERY SYSTEMS AND ANTIGEN FORMULATIONS PARIS, FRANCE FEBRUARY 26-28, 1998, XP002116543 the whole document	1-20



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 December 1999 (29.12.99)

Date of mailing of the international search report

12 January 2000 (12.01.00)

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/FR 99/00703

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

See supplementary sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Pr test

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 99/00703

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2748476	A	14-11-1997	AU 2901997 A 26-11-1997
			CA 2254084 A 13-11-1997
			CN 1221348 A 30-06-1999
			EP 0914152 A 12-05-1999
			WO 9741888 A 13-11-1997
WO 9614415	A	17-05-1996	FR 2726472 A 10-05-1996
			AU 4119996 A 31-05-1996
			CA 2204510 A 17-05-1996
			EP 0791063 A 27-08-1997
			JP 10508595 T 25-08-1998
			ZA 9509416 A 06-06-1996
WO 9527787	A	19-10-1995	FR 2718452 A 13-10-1995
			AU 708856 B 12-08-1999
			AU 2310995 A 30-10-1995
			AU 8955498 A 07-01-1999
			CA 2187083 A 19-10-1995
			EP 0754231 A 22-01-1997
			JP 9511404 T 18-11-1997
			NZ 284500 A 27-04-1998
EP 433225	A	19-06-1991	AT 178616 T 15-04-1999
			AU 638075 B 17-06-1993
			AU 6701890 A 13-06-1991
			CA 2031430 A 07-06-1991
			DE 69033040 D 12-05-1999
			DE 69033040 T 09-09-1999
			EP 0891985 A 20-01-1999
			ES 2132066 T 16-08-1999
			FI 905956 A 07-06-1991
			JP 3191791 A 21-08-1991
			MX 172600 B 03-01-1994
			NO 301768 B 08-12-1997
			NZ 236333 A 26-03-1992
			PT 96068 A, B 30-09-1991
			SG 52690 A 28-09-1998
			US 5650494 A 22-07-1997
			US 5922846 A 13-07-1999

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Internationale No

PCT/FR 99/00703

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 A61K39/385 C07K1/113

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	ERDILE L F ET AL: "OspA lipoprotein of <i>Borrelia burgdorferi</i> is a mucosal immunogen and adjuvant" VACCINE, vol. 15, no. 9, juin 1997 (1997-06), page 988-995 XP004115364 le document en entier ---	1,9,10
X	RAULY, I. ET AL: "P40: A promising new carrier protein." RESEARCH IN IMMUNOLOGY, (JAN., 1998) VOL. 149, NO. 1, PP. 99. MEETING INFO.: EUROCONFERENCE ON NEW TRENDS IN VACCINE RESEARCH AND DEVELOPMENT: ADJUVANTS, DELIVERY SYSTEMS AND ANTIGEN FORMULATIONS PARIS, FRANCE FEBRUARY 26-28, 1998, XP002116543 le document en entier ---	1-20
	-/--	



Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents



Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

29 décembre 1999

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

12. 01. 2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Moreau, J

Cadre I Observations - lorsqu'il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (suite du point 1 de la première feuille)

Conformément à l'article 17.2)a), certaines revendications n'ont pas fait l'objet d'une recherche pour les motifs suivants:

1. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à un objet à l'égard duquel l'administration n'est pas tenue de procéder à la recherche, à savoir:
2. ☐ Les revendications n^{os} se rapportent à des parties de la demande internationale qui ne remplissent pas suffisamment les conditions prescrites pour qu'une recherche significative puisse être effectuée, en particulier:
3. ☐ Les revendications n^{os} sont des revendications dépendantes et ne sont pas rédigées conformément aux dispositions de la deuxième et de la troisième phrases de la règle 6.4.a).

Cadre II Observations - lorsqu'il y a absence d'unité de l'invention (suite du point 2 de la première feuille)

L'administration chargée de la recherche internationale a trouvé plusieurs inventions dans la demande internationale, à savoir:

voir feuille supplémentaire

1. ☒ Comme toutes les taxes additionnelles ont été payées dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale porte sur toutes les revendications pouvant faire l'objet d'une recherche.
2. ☐ Comme toutes les recherches portant sur les revendications qui s'y prêtaient ont pu être effectuées sans effort particulier justifiant une taxe additionnelle, l'administration n'a sollicité le paiement d'aucune taxe de cette nature.
3. ☐ Comme une partie seulement des taxes additionnelles demandées a été payée dans les délais par le déposant, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur les revendications pour lesquelles les taxes ont été payées, à savoir les revendications n^{os}
4. ☐ Aucune taxe additionnelle demandée n'a été payée dans les délais par le déposant. En conséquence, le présent rapport de recherche internationale ne porte que sur l'invention mentionnée en premier lieu dans les revendications; elle est couverte par les revendications n^{os}

Remarque quant à la réserve

- ☐ Les taxes additionnelles étaient accompagnées d'une réserve de la part du déposant.
- ☒ Le paiement des taxes additionnelles n'était assorti d'aucune réserve.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Internationale No

PCT/FR 99/00703

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR 2748476 A	14-11-1997	AU 2901997 A	26-11-1997
		CA 2254084 A	13-11-1997
		CN 1221348 A	30-06-1999
		EP 0914152 A	12-05-1999
		WO 9741888 A	13-11-1997
WO 9614415 A	17-05-1996	FR 2726472 A	10-05-1996
		AU 4119996 A	31-05-1996
		CA 2204510 A	17-05-1996
		EP 0791063 A	27-08-1997
		JP 10508595 T	25-08-1998
		ZA 9509416 A	06-06-1996
WO 9527787 A	19-10-1995	FR 2718452 A	13-10-1995
		AU 708856 B	12-08-1999
		AU 2310995 A	30-10-1995
		AU 8955498 A	07-01-1999
		CA 2187083 A	19-10-1995
		EP 0754231 A	22-01-1997
		JP 9511404 T	18-11-1997
		NZ 284500 A	27-04-1998
EP 433225 A	19-06-1991	AT 178616 T	15-04-1999
		AU 638075 B	17-06-1993
		AU 6701890 A	13-06-1991
		CA 2031430 A	07-06-1991
		DE 69033040 D	12-05-1999
		DE 69033040 T	09-09-1999
		EP 0891985 A	20-01-1999
		ES 2132066 T	16-08-1999
		FI 905956 A	07-06-1991
		JP 3191791 A	21-08-1991
		MX 172600 B	03-01-1994
		NO 301768 B	08-12-1997
		NZ 236333 A	26-03-1992
		PT 96068 A, B	30-09-1991
		SG 52690 A	28-09-1998
		US 5650494 A	22-07-1997
		US 5922846 A	13-07-1999